ELSEVIER
MOSBY

PATOLOGÍA

SECRETOS

TERCERA EDICIÓN

PREGUNTAS ESENCIALES

LOS 100 SECRETOS PRINCIPALES ■ PUNTOS CLAVE ■ PÁGINAS WEB

IVAN DAMJANOV MD, PhD

Table of Contents

- Cover image
- Front Matter
- Copyright
- Dedicatoria
- Colaboradores
- Prefacio
- Los 100 Secretos Principales
- Capítulo 1. Patología Celular
- Capítulo 2. Inflamación y Reparación
- Capítulo 3. Trastornos Hemodinámicos
- Capítulo 4. Inmunopatología
- Capítulo 5. Neoplasia
- Capítulo 6. Enfermedades GenéticasY Del Desarrollo
- Capítulo 7. Los Vasos Sanguíneos
- Capítulo 8. El Corazón
- Capítulo 9. Los Sistemas Hematopoyético y Linfoide
- Capítulo 10. El Aparato Respiratorio
- Capítulo 11. Cabeza y Cuello
- Capítulo 12. El Aparato Digestivo
- Capítulo 13. Sistema Hepatobiliar
- Capítulo 14. El Páncreas
- Capítulo 15. Riñones y Sistema Urinario
- Capítulo 16. Sistema Genital Masculino
- Capítulo 17. Tracto Genital Femenino y Mama
- Capítulo 18. Sistema Endocrino
- Capítulo 19. La Piel
- Capítulo 20. Huesos y Articulaciones
- Capítulo 21. Sistema Musculoesquelético
- Capítulo 22. Sistema Nervioso Central
- Índice Alfabético

Front Matter

PATOLOGÍA SECRETOS

PATOLOGÍA SECRETOS

Tercera edición

Ivan Damjanov, MD, PhD

Professor of Pathology

Department of Pathology and Laboratory Medicine

Univerisity of Kansas School of Medicine

Kansas City, Kansas

Ámsterdam Barcelona Beijing Boston Filadelfia Londres Madrid
México Milán Múnich Orlando París Roma Sídney Tokio Toronto

Copyright

Edición en español de la tercera edición de la obra original en inglés

Pathology secrets

Copyright © MMIX by Mosby, Inc., an affiliate of Elsevier Inc.

Revisión científica:

Dr. Jaime Merino Sánchez

Jefe de Servicio de Medicina Interna

Hospital Universitario San Juan de Alicante

Dr. Philip Erik Wikman Jorgensen

Médico residente de Medicina Interna

Hospital Universitario San Juan de Alicante

© 2010 Elsevier España, S.L.

Travessera de Gràcia, 17-21 – 08021 Barcelona, España

Fotocopiar es un delito. (Art. 270 C.P.)

Para que existan libros es necesario el trabajo de un importante colectivo (autores, traductores, dibujantes, correctores, impresores, editores…). El principal beneficiario de ese esfuerzo es el lector que aprovecha su contenido.

Quien fotocopia un libro, en las circunstancias previstas por la ley, delinque y contribuye a la «no» existencia de nuevas ediciones. Además, a corto plazo, encarece el precio de las ya existentes.

Este libro está legalmente protegido por los derechos de propiedad intelectual. Cualquier uso, fuera de los límites establecidos por la legislación vigente, sin el consentimiento del editor, es ilegal. Esto se aplica en particular a la reproducción, fotocopia, traducción, grabación o cualquier otro sistema de recuperación de almacenaje de información.

ISBN edición original: 978-0-323-05594-9

ISBN edición española: 978-84-8086-663-7

Traducción y producción editorial: Diorki Servicios Integrales de Edición

ADVERTENCIA

La medicina es un área en constante evolución. Aunque deben seguirse unas precauciones de seguridad estándar, a medida que aumenten nuestros conocimientos gracias a la investigación básica y clínica habrá que introducir cambios en los tratamientos y en los fármacos. En consecuencia, se recomienda a los lectores que analicen los últimos datos aportados por los fabricantes sobre cada fármaco para comprobar la dosis recomendada, la vía y duración de la administración y las contraindicaciones. Es responsabilidad ineludible del médico determinar la dosis y el tratamiento más indicado para cada paciente en función de su experiencia y del conocimiento de cada caso concreto. Ni los editores ni los directores asumen responsabilidad alguna por los daños que pudieran generarse a personas o propiedades como consecuencia del contenido de esta obra.

El editor

Dedicatoria

A mis nietos, Dania y Alden, dos practicantes consumados del método socrático. Recordarles cómo solían preguntar «¿POR QUÉ, POR QUÉ, POR QUÉ?» cuando eran pequeños e incluso después de que su exasperada abuela intentara detenerles con la respuesta tradicional, «Así es como es en la vida real». (¡Como si realmente hubiera otra vida más real o surrealista que «la real»!)

Recordarles también la cita favorita de su abuelo, tomada de «El elefantito *»* (*The Elephant's Child*), de Kipling:

Tengo seis servidores honestos

(Me enseñaron todo lo que sé);

Sus nombres son Qué y Por qué y Cuándo,

Y Cómo y Dónde y Quién.

Colaboradores

Ivan Damjanov, MD, PhD

Professor of Pathology, Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of Kansas School of Medicine, Kansas City, Kansas

Snježana Dotlić, MD

Staff Pathologist, Clinical Hospital Center Zagreb, Zagreb, Croatia

Bruce A. Fenderson, PhD

Professor of Pathology, Department of Pathology, Anatomy, and Cell Biology, Jefferson Medical College, Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pennsylvania

Zoran Gatalica, MD, DSc

Professor of Pathology, Department of Pathology, Creighton University School of Medicine, Omaha, Nebraska

Péter P. Molnár, MD, DSc

Professor of Pathology, Department of Pathology, University of Debrecen School of Medicine, Medical and Health Sciences Center, Debrecen, Hungary

Anamarija Morović, MD

Clinical Instructor, Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, Ohio

Marin Nola, MD, PhD

Associate Professor of Pathology, Department of Pathology, University of Zagreb School of Medicine, Zagreb, Croatia

Prefacio

Ivan Damjanov, MD, PhD

Este libro ha sido preparado para los estudiantes de medicina con la esperanza de que lo utilicen como una guía de estudio y como fuente de información sucinta complementaria a otras fuentes de información que muy probablemente ya les han indicado sus profesores. También espero que este libro les ayude a preparar los seminarios y los grupos de trabajo, tanto en el ámbito convencional de la facultad de medicina como en lo que se refiere al nuevo currículum basado en la resolución de problemas. Finalmente, espero que algunos estudiantes lo utilicen cuando revisen el material de los exámenes de especialidad correspondientes a patología.

A lo largo de los últimos 30 años he enseñado patología en varias facultades de medicina y he tenido el privilegio de poder tratar con numerosos estudiantes. Muchos de ellos, asumiendo que yo poseía algo de experiencia en la enseñanza de esta especialidad, me preguntaban cómo debían estudiar patología. Mi respuesta habitual era la siguiente: «Intente desarrollar su propio estilo, descubra cuál es el método más eficaz para estudiar (es decir, descubra qué es lo mejor para usted) y, después, aplíquelo sistemáticamente con todos los medios que tenga al alcance de la mano.»

Con el paso de los años he aprendido que algunos estudiantes de medicina aprovechan más las clases, otros los libros y otros tanto las clases como los libros. Hay quienes se decantan por los atlas en formato papel mientras que otros prefieren estudiar las imágenes en el ordenador. A algunos estudiantes les encanta evaluar muestras microscópicas y el material de autopsia, mientras que otros consideran que estos ejercicios son una pérdida de tiempo. En otras palabras, no hay ningún método secreto para aprender patología ni, en este sentido, para aprender cualquier otra cosa.

Si realmente no existen secretos acerca del estudio de la patología, ¿cuál podría ser una buena razón para leer un libro denominado *Secretos-Patología*? Mi respuesta al astuto estudiante que hiciera esta pregunta sería muy simple: «Este libro le puede ayudar a ver con mayor claridad las perlas “secretas” de sabiduría que contienen los grandes libros de texto (es decir, los libros de texto recomendados de patología), además de ayudarle a resumir el material presentado en otros formatos a lo largo del curso y también a concentrarse en los aspectos “importantes”». Creo que este libro puede ayudar al estudiante a comprender mejor los fundamentos de la patología debido a que se presentan desde un ángulo distinto al que aparecen en los libros de texto convencionales. Finalmente, dado que muchas de las preguntas planteadas tienen una respuesta concisa y totalmente condensada, esta obra puede tener utilidad para que el estudiante adquiera los conceptos básicos de la asignatura con mayor sencillez y de forma más sistemática que si tuviera que recopilar este resumen por sí mismo. En última instancia, en este libro también se incluyen varias reglas mnemotécnicas y diversos trucos para que el estudiante pueda memorizar a largo plazo los aspectos básicos y la información que puede tener que utilizar más adelante

en el ejercicio clínico.

Secretos-Patología contiene aproximadamente 2.000 preguntas que se refieren a los aspectos más importantes de la propia patología. Casi todas estas cuestiones han sido evaluadas previamente en las clases correspondientes a los cursos de medicina, lo que quiere decir que la mayor parte de ellas se ha utilizado en grupos de trabajo con estudiantes de medicina. Las respuestas que se ofrecen frente a estas preguntas son breves y tienen el formato que considero más apropiado para mis propios estudiantes que asisten a los seminarios y a las clases, o que realizan los exámenes por escrito. La presentación de las respuestas pretende transmitir un mensaje claro. Siempre cubren los aspectos principales y dejan de lado las cuestiones triviales y los detalles innecesarios. Es importante adoptar un enfoque sistemático y conciso. El estudiante debe saber que no tiene la obligación de saberlo todo; nadie sabe todo.

Como colofón de este prefacio, me gustaría agradecer las contribuciones de todos los estudiantes de medicina que, de una u otra manera, me han ayudado a preparar el curso *socrático* de patología que se resume en este libro y que también han formulado las preguntas y han resumido las respuestas. Además, quiero dar las gracias por sus contribuciones a mis colaboradores directos, a antiguos estudiantes y a colaboradores de otras universidades de Estados Unidos y Europa que me han ayudado a desarrollar este libro.

Los 100 Secretos Principales

Estos secretos constituyen las 100 alertas principales. Resumen conceptos, principios y los detalles más sobresalientes de la práctica quirúrgica.

1. El volumen celular depende de la función adecuada de la membrana celular, que solamente es semipermeable en las situaciones en las que es estimulada adecuadamente por el trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*).

2. La lesión celular se acompaña de un incremento en la concentración de iones de calcio libre en el citoplasma.

3. La muerte celular da lugar a cambios nucleares distintivos, tal como picnosis, cariólisis y cariorrexis.

4. La necrosis es el tipo de muerte celular o tisular causado con mayor frecuencia por la isquemia o por el efecto de sustancias tóxicas y de microorganismos patógenos.

5. A pesar de que la apoptosis se denomina muerte celular programada, también puede ser inducida por factores exógenos como los virus o los medicamentos.

6. La hiperplasia consiste en un incremento del tamaño de un tejido o un órgano a consecuencia del aumento en el número de las células que lo constituyen; por su parte, la hipertrofia consiste en un aumento del tamaño de las células individuales.

7. La inflamación implica respuestas vascular, celular y humoral.

8. Los mediadores de la inflamación los producen muchas células, tal como las células endoteliales e inflamatorias, así como los hepatocitos, que son la fuente principal de las proteínas plasmáticas.

9. El factor de Hageman (factor XII de la coagulación) desempeña una función clave en la activación de los sistemas de las cininas, el complemento, la coagulación y fibrinolítico.

10. Las citocinas son polipéptidos multifuncionales que modulan la función de otras células.

11. Los leucocitos polimorfonucleares son las células principales de la inflamación aguda, mientras que los linfocitos, los macrófagos y las células plasmáticas participan en la inflamación crónica.

12. El edema consiste en una acumulación de líquido en los espacios intersticiales y en las cavidades corporales.

13. La trombosis es una forma patológica de la coagulación de la sangre circulante en el interior de los espacios vasculares intactos.

14. La tríada de Virchow se refiere a tres factores que potencian la trombosis: cambios en la pared vascular, alteraciones en el flujo sanguíneo y modificaciones en la composición de la sangre.

15. La tromboembolia es la forma más frecuente de embolia.

16. La coagulación intravascular diseminada es una forma de trombosis en el interior de los vasos sanguíneos de calibre pequeño, asociada a una hemorragia incontrolable debido al consumo de los factores de la coagulación existentes en la sangre.

17. El infarto es una zona de necrosis isquémica que generalmente se debe a oclusión vascular o a hipoperfusión sanguínea de los tejidos.

18. El shock, un trastorno causado por hipoperfusión tisular, se puede clasificar como cardiógeno, hipovolémico y distributivo (relacionado con la vasodilatación).

19. Las reacciones por hipersensibilidad dan lugar a lesiones celulares y tisulares causadas por anticuerpos o por productos de los linfocitos T activados.

20. Las enfermedades autoinmunitarias se deben a la reacción inmunitaria frente a los antígenos propios.

21. El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es una enfermedad infecciosa causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y caracterizada por una supresión intensa del sistema inmunitario y por la susceptibilidad a las infecciones, las enfermedades neurológicas y los tumores malignos.

22. *Cáncer* es sinónimo de tumor maligno.

23. Los grupos principales de tumores malignos son los carcinomas, los sarcomas, los linfomas y los gliomas.

24. Los carcinógenos son factores inductores de cáncer y entre ellos están las fuerzas físicas, los productos químicos, los virus y los oncogenes endógenos.

25. Las reacciones del huésped frente al tumor se puede clasificar como locales y sistémicas, y consisten en diversos procesos inflamatorios, inmunitarios, hormonales, circulatorios y neurales.

26. Los teratógenos son elementos químicos, físicos o biológicos capaces de inducir alteraciones del desarrollo en el feto.

27. El síndrome de Down, que representa la cromosomopatía de transmisión autosómica más frecuente, se caracteriza por deficiencia mental y por alteraciones faciales y somáticas.

28. Según las leyes de la genética mendeliana, los defectos monogénicos se transmiten de forma autosómica dominante, autosómica recesiva o autosómica o recesiva ligadas al cromosoma X.

29. La aterosclerosis es una enfermedad multifactorial que afecta predominantemente a las personas de edad avanzada y que puede estar acelerada por la hipertensión, la hiperlipemia y el consumo de cigarrillos.

30. La hipertensión arterial es una enfermedad multifactorial de etiología desconocida y que también puede ser secundaria a trastornos renales, endocrinos, vasculares y neurológicos.

31. La vasculitis es un trastorno inflamatorio de los vasos que generalmente está

mediado por mecanismos inmunológicos.

32. Los aneurismas son dilataciones localizadas de las arterias que se deben con mayor frecuencia a aterosclerosis e hipertensión.

33. La insuficiencia cardíaca puede ser debida a una cardiopatía intrínseca o a causas extracardíacas, tal como la sobrecarga de presión secundaria a la hipertensión o la sobrecarga de volumen secundaria a la retención de agua por el riñón.

34. La coronariopatía es la causa más frecuente de insuficiencia cardíaca y también la causa más frecuente de fallecimiento en Estados Unidos.

35. El infarto miocárdico es una zona de necrosis del miocardio secundaria a isquemia.

36. Las arritmias son la complicación más frecuente del infarto miocárdico.

37. La endocarditis está causada con mayor frecuencia por bacterias.

38. La miocardiopatía presenta tres formas: dilatada, hipertrófica y restrictiva.

39. La comunicación interventricular es la cardiopatía congénita no cianógena más frecuente y se caracteriza por una derivación izquierda-derecha.

40. La tetralogía de Fallot es la cardiopatía congénita cianógena más frecuente y presenta cuatro alteraciones patológicas: comunicación interventricular, dextroposición y acabalgamiento de la aorta, estenosis de la arteria pulmonar e hipertrofia del ventrículo derecho.

41. La anemia microcítica e hipocrómica se debe con mayor frecuencia a deficiencia de hierro y a hemorragia crónica.

42. La anemia drepanocítica es una hemoglobinopatía hereditaria causada por una mutación en el gen de la globina α.

43. Los linfomas son tumores malignos de las células linfoides y se originan con mayor frecuencia a partir de los linfocitos B.

44. La leucemia es un tumor maligno de las células hematopoyéticas y linfoides caracterizado por la aparición de células malignas en la circulación sanguínea.

45. El mieloma múltiple es un tumor maligno de las células plasmáticas que da lugar a lesiones óseas líticas y a gammapatía monoclonal.

46. La enfermedad de Hodgkin es un tumor maligno de los ganglios linfáticos caracterizado por la presencia de células de Reed-Sternberg; puede aparecer con diversas formas histológicas.

47. Las atelectasias consisten en un cuadro de expansión incompleta de los pulmones o en el colapso de parénquima pulmonar previamente insuflado.

48. El síndrome de la dificultad respiratoria del adulto (SDRA) se debe a una lesión alveolar difusa resultante de la lesión de las células endoteliales o de los neumocitos que conforman las unidades alveolocapilares.

49. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica incluye varios procesos

patológicos de los cuales los más importantes son el enfisema y la bronquitis crónica.

50. El asma bronquial es una enfermedad pulmonar obstructiva inflamatoria crónica y recidivante que cursa con una reactividad excesiva de las vías respiratorias y con broncoespasmo periódico.

51. La neumonía aguda es un cuadro inflamatorio pulmonar causado generalmente por virus o bacterias.

52. Las neumoconiosis son enfermedades pulmonares intersticiales causadas por la inhalación de partículas tal como las de carbón, sílice o amianto.

53. La mayor parte de los cánceres pulmonares se origina en el epitelio de los bronquios y está relacionado con el consumo de cigarrillos.

54. La esofagitis se debe con mayor frecuencia a enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).

55. La gastritis atrófica es la forma más frecuente de gastritis y se debe a menudo a *Helicobacter pylori*.

56. Las úlceras pépticas presentan tendencia a la hemorragia.

57. Los carcinomas del esófago y el estómago tienen un pronóstico malo.

58. La diarrea puede ser osmótica, secretora, exudativa, secundaria a malabsorción o mixta.

59. El síndrome de malabsorción se caracteriza por esteatorrea y por deficiencia de vitaminas liposolubles.

60. La enfermedad intestinal inflamatoria incluye dos entidades, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa; ambas comparten algunas características, pero que también difieren en muchos aspectos.

61. El carcinoma del intestino grueso es el tercer cáncer más frecuente y la tercera causa de fallecimiento por cáncer en Estados Unidos. Se localiza con mayor frecuencia en el área rectosigmoidea.

62. La ictericia puede ser prehepática (hemolítica), hepática y posthepática (obstructiva).

63. La cirrosis es una hepatopatía terminal caracterizada por desaparición de la arquitectura hepática normal, fibrosis y formación de nódulos de regeneración.

64. Las hepatitis se deben con mayor frecuencia a virus, medicamentos o mecanismos inmunitarios.

65. El alcoholismo crónico puede causar tres procesos patológicos en el hígado: esteatosis, hepatitis alcohólica y cirrosis.

66. El alcohol y las enfermedades biliares representan el 80% de las causas de pancreatitis aguda.

67. La diabetes mellitus es una enfermedad caracterizada por hiperglucemia que se debe a la deficiencia de insulina o a la resistencia tisular frente a la insulina, y que

adopta dos formas principales denominadas tipo 1 y tipo 2.

68. La uremia es un conjunto de alteraciones clínicas y analíticas que se observa en los pacientes con nefropatía terminal.

69. La glomerulonefritis está mediada por mecanismos inmunológicos en la mayor parte de los casos.

70. La pielonefritis es una infección bacteriana renal.

71. Los tumores más importantes del riñón y del tracto urinario son el carcinoma renal, el carcinoma de células transicionales y el tumor de Wilms.

72. Los tumores testiculares se originan a partir de las células germinales en el 90% de los casos y pertenecen a dos grupos: seminoma y tumores de células germinales no seminomatosos (TCGNS).

73. El carcinoma prostático es el tumor maligno más frecuente en el hombre.

74. Los carcinomas de la vulva, la vagina y el cuello uterino están relacionados con la infección por el virus del papiloma humano (VPH).

75. El adenocarcinoma endometrial está relacionado con el hiperestrinismo.

76. Los leiomiomas son los tumores mesenquimales más frecuentes del útero.

77. El carcinoma mamario es el tumor maligno más frecuente en la mujer.

78. El hipertiroidismo puede ser debido a mecanismos autoinmunitarios (p. ej., en la enfermedad de Graves), a tumores (p. ej., los adenomas foliculares) o a cuadros de bocio hiperfuncionante.

79. El hiperparatiroidismo se debe con mayor frecuencia a adenomas de las glándulas paratiroides y se caracteriza por hipercalcemia.

80. La hipofunción de las glándulas suprarrenales es la causa de la enfermedad de Addison, mientras que la hiperfunción causa síndrome de Cushing.

81. Las tres enfermedades bacterianas cutáneas más importantes son el impétigo, la foliculitis y el acné.

82. Las verrugas se deben a la infección por el VPH.

83. La psoriasis es una enfermedad cutánea crónica frecuente cuya etiología es desconocida y cuya incidencia en la población general es el 1-2%.

84. El cáncer cutáneo está relacionado con la exposición al sol.

85. El carcinoma de células basales cutáneo es el tumor maligno más frecuente; solamente da lugar a infiltración local y no metastatiza casi nunca.

86. Las lesiones cutáneas pigmentadas pueden ser benignas (como las pecas, el lentigo y los nevos) y malignas (como el melanoma maligno).

87. La osteoporosis es una forma de osteopenia caracterizada por la pérdida de sales de calcio y de matriz orgánica de los huesos (osteoide).

88. Las dos enfermedades articulares más importantes son la artritis reumatoide y la artrosis.

89. El osteosarcoma es más frecuente en los niños y los jóvenes, mientras que el condrosarcoma tiene una incidencia máxima en los adultos.

90. La distrofia muscular de Duchenne es la enfermedad muscular genética más frecuente.

91. Las enfermedades musculares inmunológicas más importantes son la poliomielitis y la miastenia grave.

92. El rabdomiosarcoma es un tumor maligno del músculo estriado.

93. Las formas más importantes de hemorragia intracraneal son la hemorragia intracerebral asociada a hipertensión, el hematoma subdural, el hematoma subaracnoideo y la hemorragia epidural.

94. La infección del cerebro y las meninges se puede producir a través de cuatro vías: diseminación vascular, extensión directa, vía neural ascendente y heridas penetrantes.

95. La tabes dorsal es una lesión de la médula espinal causada por la sífilis.

96. La esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmunitaria desmielinizante caracterizada por una evolución recidivante y remitente crónica.

97. La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo de etiología desconocida que afecta a los ancianos y que representa la causa más frecuente de demencia.

98. La mayor parte de los tumores cerebrales son malignos.

99. Los gliomas son tumores malignos del sistema nervioso central que se originan a partir de los astrocitos, las células oligodendrogliales y las células epididimarias.

100. La neuropatía diabética es la enfermedad del nervio periférico más frecuente en la población general.

Capítulo 1. Patología Celular

Ivan Damjanov, MD, PhD

LESIÓN CELULAR

1. Defina la lesión celular.

Las células normales se encuentran en una situación de homeostasis (es decir, equilibrio con su entorno). Las lesiones celulares se definen como un conjunto de cambios bioquímicos y/o morfológicos que se producen cuando esta situación de homeostasis se altera por influencias negativas. Pueden ser reversibles o irreversibles.

2. ¿Cuál es la diferencia entre las lesiones celulares reversibles e irreversibles?

Las diferencias son fundamentalmente cuantitativas. Las lesiones reversibles suelen ser leves y, tras la desaparición de las influencias perniciosas, la célula recupera su estado de equilibrio normal. Cuando la célula no consigue recuperarse, se dice que la lesión es irreversible.

3. ¿Qué puede producir una lesión celular?

Las causas de las lesiones celulares se dividen en exógenas y endógenas. En principio, las lesiones celulares se pueden relacionar con los siguientes factores:

- Estímulos normales pero excesivos o durante demasiado tiempo.
- Acción de toxinas u otros factores adversos que pueden inhibir las funciones vitales de la célula (p. ej., fosforilación oxidativa o síntesis de proteínas).
- Deficiencia de oxígeno y/o nutrientes y metabolitos esenciales.

Puntos Clave: Lesión Celular ☑

1. La lesión celular puede ser reversible o irreversible.
2. La hipoxia es la causa más importante de lesión celular.
3. Las lesiones celulares irreversibles se reconocen por los cambios en el aspecto del núcleo y la rotura de la membrana celular.

4. Enumere algunas causas exógenas de lesión celular.

Entre las causas exógenas se incluyen factores físicos, químicos y biológicos, como el calor y el frío, las toxinas y los fármacos, y los virus y las bacterias.

5. Enumere algunas causas endógenas de lesión celular.

Entre las causas endógenas se incluyen defectos genéticos, metabolitos, hormonas, citocinas y otras sustancias «bioactivas».

6. ¿Qué es la hipoxia?

La hipoxia es una deficiencia relativa de oxígeno que se traduce en una desproporción entre la necesidad de oxígeno y su disponibilidad. Puede producirse por una reducción del aporte o por un incremento de las necesidades que no se consigue cubrir. El bloqueo completo del aporte de oxígeno se denomina anoxia.

7. ¿Qué puede causar la hipoxia o anoxia?

Los siguientes cuadros pueden producir una hipoxia o anoxia:

- Aporte inadecuado de oxígeno (p. ej., baja concentración de oxígeno en el aire en las grandes alturas).
- Obstrucción de las vías respiratorias (p. ej., estrangulamiento y ahogamiento).
- Oxigenación inadecuada de la sangre en los pulmones (p. ej., neumopatías).
- Transporte inadecuado de oxígeno en la sangre (p. ej., anemia).
- Perfusión inadecuada de la sangre en los tejidos (falta de riego secundaria a insuficiencia cardíaca).
- Inhibición de la respiración celular, es decir, bloqueo de la utilización del oxígeno (p. ej., intoxicación por cianuro de las enzimas respiratorias).

8. ¿Cómo provoca la hipoxia lesiones celulares?

El oxígeno resulta esencial para la respiración aerobia. La hipoxia impide la fosforilación oxidativa normal, de forma que se reduce la capacidad de las mitocondrias de generar adenosina trifosfato (ATP). Si la célula carece de ATP, no consigue mantener sus funciones vitales. Las células hipóxicas se hinchan, cambio que se denomina degeneración hidrópica o vacuolar y que suele ser reversible.

9. ¿Cómo ocasiona la deficiencia de ATP edema celular?

El volumen celular depende de un funcionamiento correcto de la membrana plasmática, que sólo es semipermeable cuando recibe un aporte adecuado de energía en forma de ATP. La ATP aporta el combustible para la Na/K ATPasa, que se comporta como una bomba responsable de mantener una elevada concentración de sodio en el líquido intercelular y de potasio dentro de la célula. Si la ATPasa funciona mal por una deficiencia de energía, se producirá un flujo de entrada incontrolado de sodio y agua a la célula desde el espacio extracelular. Esto provoca un aumento neto del contenido de líquido en el citoplasma, lo que explica el edema celular. La concentración intracelular de potasio disminuye porque el potasio se extravasa de la célula.

10. ¿Dónde se acumula el agua durante el cambio hidrópico?

El agua se acumula en el hialoplasma, pero también dentro de invaginaciones de la membrana plasmática *(vacuolas hipóxicas)*, en las mitocondrias y en las cisternas del retículo endoplásmico rugoso (RER), haciendo que funcionen mal. Las mitocondrias edematosas producen menos energía y la separación de los ribosomas de las membranas del RER dilatadas determina una menor síntesis de proteínas (fig. 1-1).

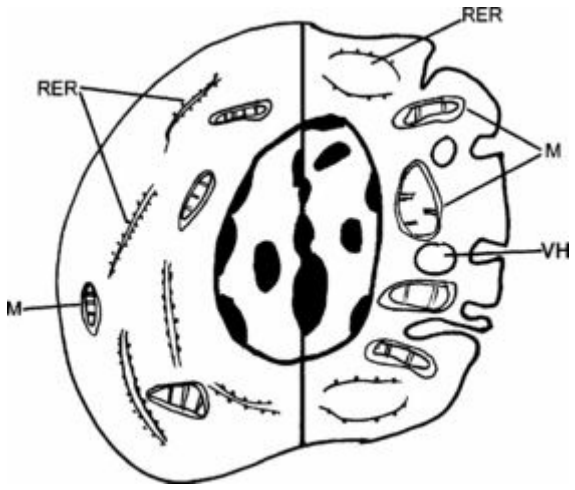


Figura 1-1. Cambio hidrópico. Se forman vacuolas que contienen agua a partir de las invaginaciones de la membrana plasmática (vacuolas hipóxicas [VH]). El agua se acumula también en las cisternas del retículo endoplásmico rugoso (RER), que se dilata, y en las mitocondrias (M), que se edematizan.
(De Damjanov I: *Pathology Secrets*, 2. ª ed., Filadelfia, Mosby, 2005, pág. 11.)

11. ¿Cuál es el papel del calcio en las lesiones celulares agudas?

La lesión celular se asocia a un aumento de la concentración de iones calcio libres en el hialoplasma (citosol). Estos iones calcio proceden del líquido extracelular, del compartimento mitocondrial y de las cisternas del RER. El calcio ionizado amplifica los efectos adversos de la hipoxia mediante la activación de varias enzimas:

- **ATPasalítica:** degrada la ATP y reduce todavía más las reservas de energía.
- **Fosfolipasas:** estas enzimas eliminan los fosfolípidos de las membranas plasmáticas o mitocondriales, contribuyendo aún más a alterar su función.
- **Proteasas:** estas enzimas degradan las proteínas de la membrana o del citoesqueleto.
- **Endonucleasas:** estas enzimas actúan sobre el ARN o el ADN.

Todos estos cambios son inicialmente reversibles, pero si se prolongan o intensifican, pueden culminar en una lesión celular irreversible (fig. 1-2).

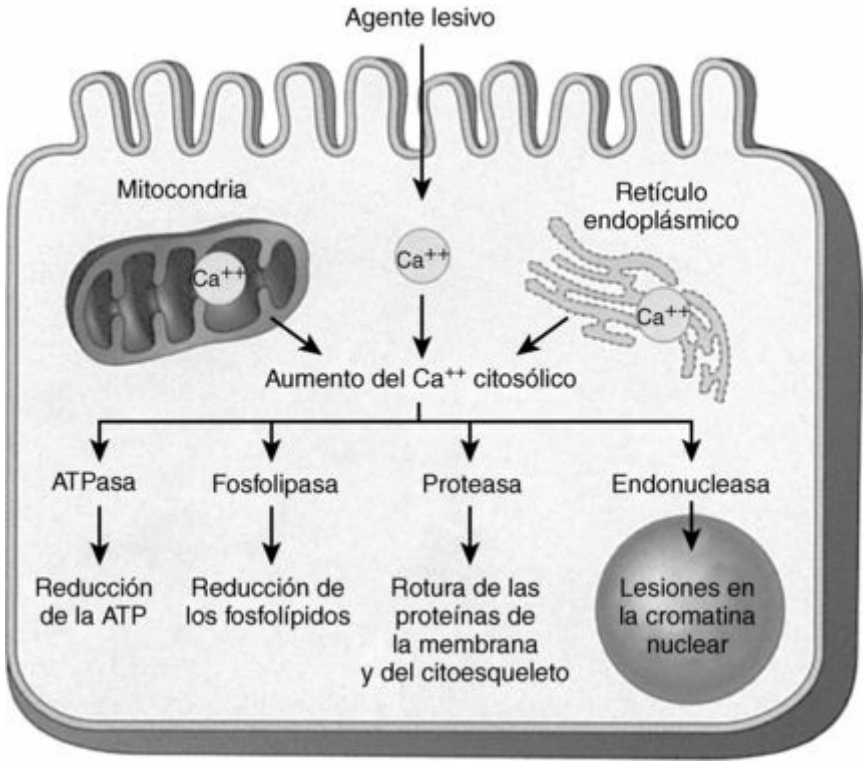


Figura 1-2. Origen y consecuencias del aumento de calcio citosólico en la lesión celular. *ATP*, Adenosina trifosfato.
(De Kumar V, Cotran RS, Robbins SL: *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*, 7.ª ed., Filadelfia, Saunders, 2005, pág. 8.)

12. ¿Cómo compensa la célula la pérdida de la respiración aerobia?

La degradación de la ATP se asocia a un aumento de la adenosina monofosfato, que activa las enzimas implicadas en la glucólisis anaerobia. De este modo se produce un agotamiento de las reservas de glucógeno del citoplasma.

13. ¿El citoplasma de las células dañadas es ácido o alcalino?

La lesión celular se acompaña de una reducción del pH intracelular, que pasa de los valores neutrales normales a valores ácidos. Por ejemplo, la inhibición de la fosforilación oxidativa induce la glucólisis anaerobia, que determina la acumulación de ácido láctico en el citoplasma. Los fosfatos liberados a partir de los fosfolípidos y la ATP contribuyen también a la acidificación del citoplasma. El medio ácido inhibe la actividad de la mayor parte de las enzimas, salvo las lisosomales, que funcionan de una forma más eficaz cuando el pH es ácido. La liberación de las hidrolasas ácidas de los lisosomas puede agravar todavía más la lesión celular.

14. ¿Cómo se convierte una lesión celular reversible en irreversible?

La transición de una lesión celular reversible a otra irreversible es gradual y se produce tras agotarse los mecanismos de adaptación. No se puede definir un punto teórico de «no retorno» para distinguir las lesiones reversibles de las irreversibles, ni siquiera bajo unas condiciones experimentales controladas de forma estrecha.

15. ¿Cuáles son los signos de las lesiones celulares irreversibles?

En principio, las diferencias entre las lesiones celulares reversibles e irreversibles son meramente cuantitativas. Por ejemplo, las vacuolas hipóxicas serán más numerosas y de mayor tamaño. Las mitocondrias estarán edematosas y muchas llegarán incluso a romperse. Sin embargo, muchos de estos cambios seguirán siendo reversibles y sólo se puede estar seguro de que la lesión es ya irreversible y la célula ha muerto cuando se produce la rotura de la membrana plasmática con los consiguientes cambios nucleares.

16. ¿Qué cambios mitocondriales son irreversibles?

El edema mitocondrial se considera un cambio reversible. Los cambios irreversibles son los siguientes:

- Rotura de la doble membrana.
- Fragmentación.
- Figuras de mielina (disposición en capas concéntricas circulares de las membranas lesionadas).
- Calcificación.

Las mitocondrias lesionadas son captadas por los autofagosomas y digeridas (fig. 1-3).

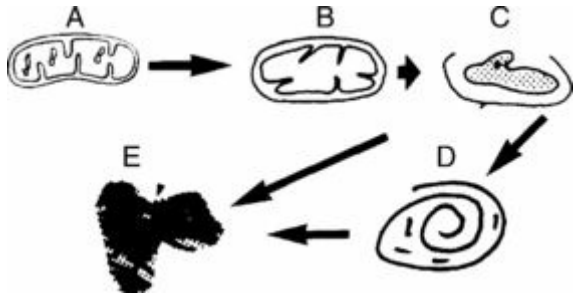


Figura 1-3. Cambios mitocondriales en las lesiones celulares. **A,** La mitocondria normal tiene una membrana doble con crestas. **B,** Mitocondria edematosa. Se acumula agua en el espacio interno y entre las membranas mitocondriales externa e interna. **C,** Rotura de la mitocondria. Se puede asociar a calcificación del resto de las membranas. **D,** Se forman figuras de mielina a partir de remolinos de las membranas mitocondriales. **E,** Calcificación de los restos de las mitocondrias.
(De Damjanov I: *Pathology Secrets*, 2. ª ed., Filadelfia, Mosby, 2005, pág. 12.)

17. ¿Qué son las figuras de mielina?

Las figuras de mielina son cuerpos citoplasmáticos que se encuentran en las células lesionadas y demostrables mediante microscopia electrónica. Están constituidas por agregados concéntricos de membranas procedentes de las organelas citoplasmáticas dañadas, como las mitocondrias o el RER. Las figuras de mielina son llamativas en las neuronas de la enfermedad de Tay-Sachs y en otros errores congénitos del metabolismo que cursan con lesión de las membranas citoplasmáticas. Igual que los demás restos de las organelas dañadas, las figuras de mielina son captadas por los autofagosomas.

18. ¿Qué cambios nucleares indican muerte celular?

Las células muertas presentan cambios nucleares típicos (fig. 1-4):

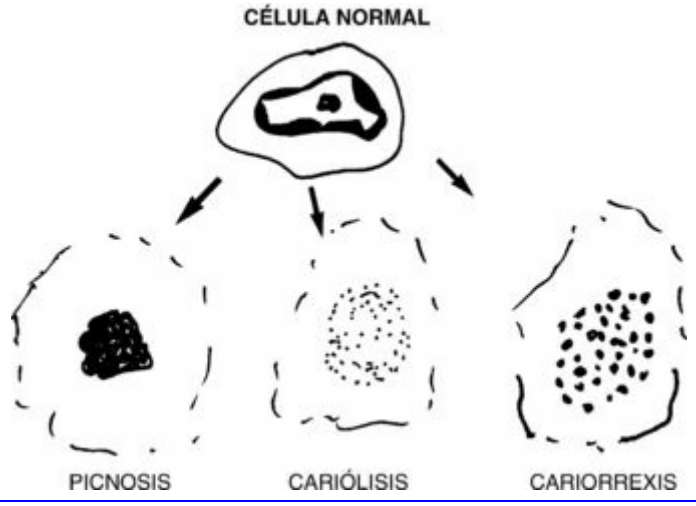


Figura 1-4. Lesión celular irreversible caracterizada por cambios nucleares y rotura de la membrana celular. Entre los cambios nucleares se incluyen la condensación de la cromatina (picnosis), la lisis de la cromatina (cariólisis) y la fragmentación de la cromatina (cariorrexis).
(De Damjanov I: *Pathology Secrets*, 2. ª ed., Filadelfia, Mosby, 2005, pág. 13.)

- **Picnosis:** término de origen griego, derivado de la palabra *pyknos*, que significa «denso». Indica una condensación de la cromatina.
- **Cariólisis:** este cambio supone la lisis de la cromatina por acción de las endonucleasas.
- **Cariorrexis:** término derivado de la palabra griega *rhexis*, que significa «romper», y que alude a la fragmentación del material nuclear. En términos coloquiales se describe como la formación de «polvo nuclear».

19. ¿Cuáles son los signos clínicos de una lesión celular irreversible?

La lesión celular irreversible condiciona la pérdida de las funciones celulares. Por ejemplo:

- **Lesión de la célula miocárdica:** pérdida de la contracción cardíaca.
- **Motoneurona:** parálisis muscular.
- **Islotes de Langerhans:** diabetes.

20. ¿Existen signos de laboratorio diagnósticos de lesión celular con utilidad clínica?

La lesión celular grave suele asociarse a la liberación de enzimas citoplasmáticas hacia la sangre. Por ejemplo:

- La creatina cinasa puede indicar lesiones de las células musculares cardíacas o esqueléticas.
- La aspartato aminotransferasa (AST) y la alanina aminotransferasa (ALT) se liberan en los hepatocitos lesionados.
- La lactato deshidrogenasa (LDH) se libera en los hematíes rotos y otras muchas células.

21. ¿Se puede revertir o reparar la lesión celular secundaria a hipoxia o anoxia aportando a las células una cantidad de oxígeno adecuada?

Las células que sufren lesiones irreversibles no se pueden revivir con oxígeno. Por otro lado, la función de las células con lesiones reversibles que todavía están vivas puede mejorar con oxígeno. La reoxigenación se debe hacer con cuidado porque, cuando es excesiva, puede provocar las denominadas *lesiones por reperfusión*. Este tipo de lesiones se deben a los radicales libres derivados del oxígeno que se pueden formar en estas circunstancias. Por ejemplo, si se restablece el flujo de sangre a un miocardio hipóxico tras una obstrucción coronaria, se pueden ocasionar lesiones por reperfusión en las células miocárdicas vivas de la zona marginal del infarto de miocardio.

22. ¿Qué son los radicales libres?

Los radicales libres son átomos o moléculas inestables y muy reactivos, que tienen un electrón impar en su órbita externa. Tras formarse, tienden a autopropagarse, formando nuevos radicales en una secuencia de reacciones autocatalíticas. Los radicales libres mejor conocidos son los derivados del oxígeno, entre los que se incluyen:

- Superóxido (O_2^-).
- Peróxido de hidrógeno (H_2O_2).
- Radical hidroxilo (OH^1).

23. ¿Cómo se forman los radicales de oxígeno?

Los radicales de oxígeno se forman en pequeñas cantidades durante la respiración celular normal. Estos radicales de oxígeno se neutralizan por antioxidantes naturales y se degradan por las enzimas protectoras. Si estos mecanismos defensivos normales no funcionan, se acumulan radicales libres en cantidades tóxicas. Los radicales de oxígeno se forman también por los leucocitos, que emplean estas moléculas reactivas para destruir las bacterias.

24. ¿Cómo se neutralizan los radicales libres de oxígeno?

El superóxido se inactiva por la superóxido dismutasa y el peróxido de hidrógeno, por la catalasa y la glutatión peroxidasa. Las vitaminas C y E tienen también una actividad antioxidante.

25. ¿Cómo producen lesiones celulares los radicales libres?

Los radicales libres dañan las células mediante diversos mecanismos, sobre todo por los siguientes:

- **Peroxidación lipídica:** este proceso determina una lesión de la membrana.
- **Formación de enlaces cruzados en las proteínas:** de este modo se inactivan las enzimas.
- **Roturas del ADN:** esta lesión puede bloquear la transcripción del ADN y provocar mutaciones.

LESIÓN CELULAR IRREVERSIBLE

26. ¿Qué es la necrosis?

La necrosis (derivado del término griego *necros*, «muerto») es la muerte localizada de células, tejidos, órganos o partes del cuerpo de un organismo vivo.

27. ¿Cuáles son los signos histológicos de la necrosis?

Los signos de necrosis son los mismos que los descritos para las lesiones celulares irreversibles, es decir, rotura de la membrana celular y cambios nucleares, como picnosis, cariólisis y cariorrexis.

28. ¿Cuáles son las principales formas de necrosis?

Las principales formas de necrosis son:

- Necrosis coagulativa.
- Necrosis por licuefacción.
- Necrosis caseosa.
- Necrosis grasa.
- Necrosis fibrinoide.

29. ¿Cuál es la forma más frecuente de necrosis?

La forma más frecuente de necrosis es la coagulativa. Suele producirse en el infarto de miocardio, además de en los infartos renales, esplénicos y de otros muchos órganos. Incluso los tumores infartados sufren una necrosis coagulativa.

Puntos Clave: Lesión Celular Irreversible ☑

1. Las lesiones celulares irreversibles causan la muerte celular, también denominada necrosis.
2. La necrosis puede adoptar varias formas reconocibles mediante el estudio macroscópico o microscópico del tejido.

30. ¿Cuáles son las características de la necrosis coagulativa?

La necrosis coagulativa se caracteriza por un cese brusco de todas las funciones básicas de la célula en relación con el bloqueo de la acción de la mayor parte de las enzimas. Como también se bloquea la acción de las enzimas hidrolíticas del citoplasma, el tejido no se disuelve (es decir, se produce poca autólisis). Por eso, el aspecto general del tejido muerto se conserva. El tejido necrótico tiene un aspecto más pálido que el normal y recuerda a la carne cocida.

31. ¿Qué es la necrosis por licuefacción?

La necrosis por licuefacción se caracteriza porque el tejido necrótico se ablanda hasta transformarse en una especie de pasta o resto acuoso. La licuefacción de los tejidos se debe a la acción de enzimas hidrolíticas liberadas en las células muertas, como sucede en el infarto cerebral, o por los lisosomas de las células inflamatorias que invaden el tejido, como sucede en el absceso.

32. Enumere algunos ejemplos de necrosis por licuefacción.

▪ **Infarto cerebral:** el área necrótica se reblandece *(encefalomalacia)* y el tejido necrótico residual es fagocitado por los macrófagos. La cavidad residual se rellena mediante la difusión de líquido procedente de los espacios intersticiales circundantes del encéfalo («el cuerpo aborrece el vacío»). Este seudoquiste relleno de líquido puede persistir de forma indefinida sin experimentar cambios.

▪ **Absceso:** se forma por una infección purulenta localizada. Es típico que curse con una cavidad rellena de pus, que corresponde al tejido licuado del órgano afectado en el que se han ido acumulando neutrófilos muertos o que se están muriendo.

▪ **Gangrena húmeda de las extremidades:** se produce de forma característica en pacientes diabéticos y es un tipo de necrosis coagulativa con una infección bacteriana superpuesta. El tejido se vuelve líquido por acción de las enzimas líticas de las bacterias.

33. ¿Qué es la necrosis caseosa?

La necrosis caseosa es típica de los granulomas tuberculosos y micóticos. A la exploración se trata de un material blando y graso, que recuerda al queso de untar. Desde el punto de vista histológico, el tejido necrótico ha perdido su estructura normal y es amorfo y finamente granular.

34. ¿Qué es la necrosis grasa?

La necrosis grasa afecta de forma característica a las células grasas que se sitúan dentro y alrededor del páncreas, el epiplón o la pared de la cavidad abdominal. Se caracteriza por una lipólisis que se produce cuando las células grasas son permeabilizadas por la lipasa y otras enzimas líticas liberadas en las células pancreáticas lesionadas. Esto tiene lugar de forma habitual en la pancreatitis aguda. El tejido graso muestra inicialmente un aspecto blando y gelatinoso, pero después se transforma en unas placas blanquecinas similares a la tiza, constituidas por jabones cálcicos. Desde el punto de vista histológico, las células adiposas pierden sus límites y están mal definidas. El depósito de calcio hace que las células adiposas necróticas tengan un tono azulado.

35. ¿Qué es la necrosis fibrinoide?

La necrosis fibrinoide se limita a los vasos sanguíneos pequeños. Es típica la afectación de arterias pequeñas, arteriolas y glomérulos que sufren enfermedades autoinmunitarias (p. ej., lupus eritematoso sistémico) o hipertensión maligna. Las paredes de los vasos o glomérulos necróticos se impregnan de fibrina y aparecen teñidas de forma roja homogénea en las preparaciones convencionales de hematoxilina-eosina (H-E). Un análisis detallado mostraría la presencia de otras proteínas plasmáticas en estos depósitos, pero la fibrina oculta a las demás proteínas en los cortes histológicos y por eso da el nombre a esta lesión. La necrosis fibrinoide se puede reconocer exclusivamente en cortes histológicos y no se asocia a ningún rasgo macroscópico típico.

36. ¿Cómo evoluciona la necrosis?

▪ **Reparación completa:** este proceso se llama *regeneración*; las células muertas se sustituyen por células parenquimatosas. La regeneración se observa en órganos con células con capacidad mitótica, como los riñones o el hígado.

▪ **Reparación:** las células muertas se sustituyen por un tejido fibroso que forma cicatrices microscópicas o macroscópicas. Por ejemplo, las células miocárdicas muertas son eliminadas por los fagocitos y sustituidas por una cicatriz fibrosa.

▪ **Calcificación:** en algunos casos, el tejido necrótico se impregna de sales de calcio (calcificación distrófica).

▪ **Reabsorción del tejido necrótico:** en el encéfalo el tejido necrótico se elimina por los macrófagos y el infarto se transforma en un seudoquiste lleno de líquido.

APOPTOSIS

37. ¿Qué es la apoptosis?

La apoptosis es un tipo de muerte celular que se basa en la activación secuencial de los «genes de la muerte» y las «enzimas de las vías suicidas». Se llama también *muerte celular programada*.

38. ¿Cómo se inicia la apoptosis?

La apoptosis puede iniciarse por varias vías. Las dos más importantes son:

- **Víaextrínseca:** esta vía se pone en marcha por la activación de los denominados receptores de muerte en la superficie de la membrana celular. Los ligandos de estos receptores son proteínas, como el factor de necrosis tumoral o el ligando Fas.
- **Vía mitocondrial intrínseca:** esta vía se inicia por el aumento de la permeabilidad de las mitocondrias, que liberan moléculas proapoptóticas, como los citocromos, que actúan sobre las caspasas iniciadoras, igual que en la vía extrínseca.

Otros muchos mecanismos pueden activar la apoptosis, como la radiación, los fármacos, las hormonas, los mecanismos inmunitarios (p. ej., los linfocitos T citotóxicos). La privación de las hormonas y los factores de crecimiento fundamentales para la supervivencia celular también pueden provocar la apoptosis. Por ejemplo, la castración se asocia a una menor concentración de testosterona en sangre, lo que condiciona la apoptosis de las células prostáticas.

39. ¿Cómo pone en marcha la apoptosis la muerte celular?

La señal inicial en la membrana celular o las mitocondrias activa a las caspasas iniciadoras, que actúan sobre las caspasas ejecutoras. Éstas, a su vez, actúan sobre las enzimas, los ácidos nucleicos y las proteínas del citoesqueleto, provocando la fragmentación del núcleo y el citoplasma en cuerpos apoptóticos rodeados de membrana. Los cuerpos apoptóticos son fagocitados por las células vecinas o los macrófagos.

Puntos Clave: Apoptosis ☑

1. La apoptosis es la muerte celular programada, que se puede deber a la activación endógena o exógena de las vías genéticas responsables del suicido celular.
2. La apoptosis es importante para el desarrollo fetal y para muchos procesos normales durante la vida adulta, pero también está implicada en muchos procesos patológicos.

40. ¿En qué se distingue la apoptosis de la necrosis?

La apoptosis suele afectar a células aisladas, mientras que la necrosis implica a grupos más extensos de células o tejidos. Durante la necrosis no se produce actividad génica y la mayor parte de las enzimas de mantenimiento del citoplasma se inactivan, mientras que en la apoptosis se produce una activación y una inhibición de enzimas secuencial y genéticamente controladas. En la necrosis las células se edematizan (oncosis), mientras que en la apoptosis el citoplasma y el núcleo de la célula se fragmentan en cuerpos apoptóticos. Las células necróticas inducen una respuesta inflamatoria y son fagocitadas por los neutrófilos. Los cuerpos apoptóticos son fagocitados por fagocitos no profesionales, como las células vecinas, o por macrófagos.

41. ¿Qué sucedería si no se produjera la apoptosis programada genéticamente durante el desarrollo fetal?

La apoptosis resulta esencial para el desarrollo normal de muchos órganos; si no se produjera, aparecerían malformaciones. Por ejemplo, la apoptosis es responsable de la desaparición de los pliegues interdigitales en los miembros fetales. Si no se produjera esta apoptosis, los dedos no se desarrollarían con normalidad (sindactilia).

42. ¿Pueden los virus inducir la apoptosis?

Sí. El mejor ejemplo es la apoptosis de hepatocitos en la hepatitis viral. Los hepatocitos apoptóticos aparecen como masas redondeadas, eosinofílicas y anucleadas. Se encuentran cuerpos apoptóticos parecidos en el hígado de pacientes con fiebre amarilla y se llaman cuerpos de Councilman en honor al científico que los describió por primera vez. El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) destruye los linfocitos T colaboradores CD4 + mediante apoptosis.

43. ¿Cuál es el papel de la proteína antiapoptótica Bcl-2 en la patogenia del linfoma B?

La Bcl-2 es una proteína que en condiciones normales suprime la apoptosis. Su nombre se debe a que se identificó por vez primera en células de linfoma B. Se codifica en un gen que se sobreexpresa en las células del linfoma B. La Bcl-2 impide la muerte de las células linfomatosas, a las que vuelve «inmortales». Estas células se acumulan en los ganglios y básicamente viven más que el huésped, que suele sucumbir ante el crecimiento de las células tumorales inmortales.

ADAPTACIONES

44. ¿Qué significan las adaptaciones celulares?

El término *adaptación* se utiliza para describir los cambios que ocurren en las células y tejidos tras un estímulo prolongado, falta de oxígeno y nutrientes y otras lesiones crónicas. Las adaptaciones suelen ser reversibles, aunque en algunos casos se vuelven irreversibles. La figura 1-5 muestra algunas de las adaptaciones más importantes. Se incluyen varios procesos reversibles, como:

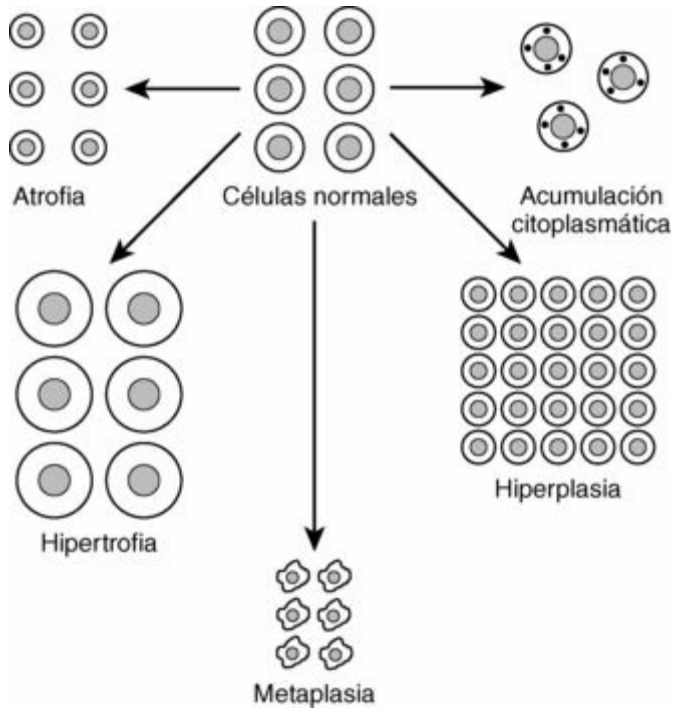


Figura 1-5. Adaptaciones celulares.

- Atrofia.
- Hipertrofia.
- Hiperplasia.
- Metaplasia.
- Acumulación intracelular de diversas sustancias.

Puntos Clave: Adaptaciones ☑

1. Las adaptaciones son cambios en general reversibles derivados de una función aumentada, reducida o alterada de las células, tejidos y órganos.
2. Las adaptaciones pueden ser fisiológicas o patológicas.
3. Las adaptaciones se asocian a múltiples causas.

45. ¿Qué es la atrofia?

La atrofia es una reducción del tamaño de las células, tejidos u órganos. Las células atróficas son más pequeñas de lo normal porque el núcleo y el citoplasma se han reducido de tamaño. Los tejidos y órganos constituidos por células atróficas son claramente más pequeños. Sin embargo, también puede reducirse el tamaño por una pérdida de células y este tipo de atrofia se llama *involución*, que, en general, es un fenómeno relacionado con la edad e irreversible.

46. ¿La atrofia es siempre patológica?

La atrofia puede ser fisiológica o patológica. La atrofia uterina tras el embarazo es un ejemplo de atrofia fisiológica. La atrofia (involución) del timo durante la adolescencia o en los primeros años de la vida adulta se considera fisiológica. La atrofia uterina se produce tras la extirpación de los ovarios, pero se puede revertir con tratamiento hormonal. La involución del timo es irreversible.

47. ¿Cuáles son las causas de la atrofia patológica?

La atrofia patológica puede asociarse a varias causas, tales como:

- **Desuso:** la atrofia muscular aparece en personas que no utilizan los músculos.
- **Denervación:** la sección o pérdida de motoneuronas causa atrofia de los músculos esqueléticos.
- **Falta de hormonas tróficas:** las glándulas endocrinas (p. ej., tiroides, suprarrenal y gónadas) se atrofian tras la resección de la hipófisis.
- **Isquemia:** la reducción del aporte de sangre provoca la atrofia renal o cerebral.
- **Malnutrición:** la deficiencia de proteínas y energía puede causar la atrofia de los músculos esqueléticos y los órganos parenquimatosos.

48. ¿Qué es la hipertrofia?

La hipertrofia es el aumento de tamaño de un órgano por aumento del tamaño de las células que lo constituyen, pero sin incremento del número de las mismas.

49. ¿Qué órganos pueden presentar una hipertrofia pura?

La hipertrofia pura sin hiperplasia sólo se describe en el corazón y el músculo esquelético. Como el músculo cardíaco está constituido por miocitos con diferenciación terminal, incapaces de dividirse, un aumento de las necesidades de actividad sólo se puede cubrir aumentando el tamaño de las células musculares. El corazón no puede sufrir hiperplasia. Los músculos esqueléticos contienen células de reserva, que en teoría podrían dividirse y contribuir a la masa muscular, aunque esto nunca sucede en condiciones normales. Por tanto, para cubrir un trabajo adicional el músculo experimenta una hipertrofia.

50. ¿Qué les sucede a las células cardíacas que se hipertrofian?

Los miocitos cardíacos hipertróficos aumentan de tamaño. Durante este proceso adquieren más citoplasma y el núcleo aumenta de tamaño. En el citoplasma se reconocen más proteínas contráctiles. La cantidad de ADN y ARN nuclear aumenta en proporción a la masa celular total. Las células hipertróficas expresan algunos genes que no se expresan en las células normales. Se desconoce la función exacta de estos genes, tales como los oncogenes (p. ej., c-fos y c-jun) y los genes que codifican proteínas expresadas exclusivamente durante la vida fetal (p. ej., cadena pesada de la miosina y factor natriurético auricular).

51. ¿Qué pone en marcha la hipertrofia de las células cardíacas?

La hipertrofia es consecuencia de la acción combinada de estímulos mecánicos (aumento de la carga de trabajo) y de sustancias vasoactivas (p. ej., angiotensina II). El calcio juega un importante papel como segundo mensajero.

52. ¿Es la hipertrofia cardíaca una respuesta adaptativa beneficiosa?

La hipertrofia de los miocitos cardíacos mejora el gasto cardíaco, pero sólo si esta masa cardíaca aumentada se perfunde bien con sangre. La desproporción entre la masa miocárdica y el aporte de sangre coronaria provocará isquemia cardíaca y reducirá la eficacia del corazón. Una hipertrofia extrema de los miocitos cardíacos reducirá la eficacia de las células cardíacas, aunque el aporte de sangre sea adecuado. Los corazones hipertróficos tienen una capacidad de adaptación reducida y muestran tendencia al bloqueo súbito. No se conocen los motivos de la muerte súbita en pacientes con corazones hipertróficos.

53. ¿Qué es la hiperplasia?

La hiperplasia es el aumento de tamaño de un tejido u órgano secundario al aumento del número de células que lo constituyen.

54. ¿Es la hiperplasia siempre patológica?

No. La hiperplasia también puede ser fisiológica. Por ejemplo, el aumento de tamaño del útero durante el embarazo es un acontecimiento fisiológico. La hiperplasia de la médula ósea eritroide en las alturas es otro ejemplo más de hiperplasia fisiológica.

55. ¿Se puede combinar la hiperplasia con la hipertrofia?

La hiperplasia se combina con hipertrofia la mayor parte de las veces. Por ejemplo, el engrosamiento de la vejiga urinaria por una obstrucción casi siempre se debe a una hipertrofia con hiperplasia de las células musculares lisas. En el útero aumentado de tamaño del embarazo se encuentra un aumento del número de células musculares lisas miometriales (hiperplasia), pero también de su tamaño (hipertrofia).

56. ¿La abreviatura HPB significa hiperplasia o hipertrofia prostática benigna?

El aumento de tamaño de la próstata, conocido como HPB, se debe principalmente a una hiperplasia de las glándulas y las células musculares lisas del estroma prostático. Sin embargo, estas células también son más grandes, lo que justifica (hasta cierto punto) la costumbre clínica de llamar a este proceso hipertrofia prostática benigna. ¡Se trata de un ejemplo infrecuente en que tanto los cirujanos como los anatomopatólogos tienen razón!

57. ¿Qué es la metaplasia?

La metaplasia es la sustitución de un tipo celular maduro por otro. Por ejemplo, el cambio del epitelio cilíndrico estratificado bronquial por epitelio escamoso es un ejemplo de metaplasia escamosa que se produce en fumadores. La metaplasia intestinal en el esófago, que se conoce como esófago de Barrett, se suele deber a la irritación crónica por los jugos gástricos en el reflujo gastroesofágico.

58. ¿Es reversible la metaplasia?

En la mayor parte de los pacientes la metaplasia es reversible y el tejido recupera su estado normal cuando se elimina el estímulo o factor irritante. Si las circunstancias adversas persisten, la metaplasia puede evolucionar a displasia e incluso a una neoplasia franca, que es irreversible.

59. ¿Qué sustancias se pueden acumular dentro de las células?

Las sustancias que se acumulan dentro de las células se pueden clasificar en exógenas o endógenas. Entre las sustancias exógenas se incluyen, por ejemplo, las partículas de carbón inhaladas en el aire contaminado que se acumulan dentro de los macrófagos en la antracosis o el pigmento empleado para tatuar la piel. Las sustancias endógenas que se acumulan dentro de las células son las siguientes:

- **Lípidos:** acumulación de triglicéridos en los hepatocitos que da lugar al hígado graso (esteatosis hepática).
- **Proteínas:** acumulación de α_1-antitripsina en los hepatocitos que provoca la formación de glóbulos citoplasmáticos.
- **Glucógeno:** se acumula en el hígado y en otros muchos órganos en las glucogenosis congénitas.
- **Lipofuscina:** este pigmento pardo rico en lípidos propio del envejecimiento se acumula en muchos órganos durante el envejecimiento y en las enfermedades crónicas.
- **Hemosiderina:** este pigmento pardo rico en hierro se acumula en el hígado y en muchos otros órganos en la hemocromatosis congénita o en pacientes que han recibido múltiples transfusiones.

Páginas En Internet

1. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed
2. http://www-medlib.med.utah.edu/WebPath/webpath.html#MENU
3. http://www.pathguy.com
4. http://vlib.org/Science/Cell_Biology/apoptosis.shtml

Bibliografía

1. Adams, J.M.; Cory, S., Bcl-2-regulated apoptosis: mechanism and therapeutic potential, *Curr Opin Immunol* **19** (2007) 488–961.
2. Bertazza, L.; Mocellin, S., Tumor necrosis factor (TNF) biology and cell death, *Front Biosci* **13** (2008) 2736–2743.
3. Burton, J.L.; Underwood, J., Clinical, educational, and epidemiological value of autopsy, *Lancet* **369** (2007) 1471–1480.
4. Catalucci, D.; Latronico, M.V.; Ellingsen, O.; Condorelli, G., Physiological myocardial hypertrophy: how and why?*Front Biosci* **13** (2008) 312–324.
5. Kinchen, J.M.; Hengartner, M.O., Tales of cannibalism, suicide, and murder: programmed cell death in C. elegans, *Curr Top Dev Biol* **65** (2005) 1–45.
6. Ritter, O.; Neyses, L., The molecular basis of myocardial hypertrophy and heart

failure, *Trends Mol Med* **9** (2003) 313–321.
7. Wajant, H., Death receptors, *Essays Biochem* **39** (2003) 53–71.
8. Zong, W.X.; Thompson, C.B., Necrotic death as a cell fate, *Genes Dev* **20** (2006) 1–15.

Capítulo 2. Inflamación y Reparación

Ivan Damjanov, MD, PhD

1. ¿Cuál es la diferencia entre lesión celular e inflamación?

La lesión celular se puede provocar en células individuales aisladas, en organismos unicelulares (p. ej., amebas) o en células cultivadas en tejidos. Por el contrario, la inflamación no se puede provocar en organismos unicelulares ni en células cultivadas in vitro. Una respuesta inflamatoria es una reacción frente a la lesión celular, que sólo puede observarse en los tejidos vascularizados de los organismos pluricelulares. Sin embargo, los mismos estímulos nocivos que provocan las lesiones celulares también son los responsables de la inflamación.

2. ¿Cuál es la finalidad de la inflamación?

En general, la finalidad de la inflamación es eliminar o neutralizar la causa de la lesión y reparar sus consecuencias. Por ejemplo, el objetivo final de la respuesta inflamatoria frente a una bacteria es destruirla y/o neutralizar sus efectos adversos limitando su diseminación dentro del organismo. La respuesta inflamatoria también es importante para reparar los tejidos dañados o destruidos por las bacterias. No todas las inflamaciones tienen un objetivo tan evidente y en algunos casos los efectos saludables iniciales de la inflamación quedan ocultos por sus efectos adversos no previstos.

3. ¿Cuáles son los componentes fundamentales de la inflamación?

Todas las respuestas inflamatorias dependen de la activación coordinada y la interacción de numerosos componentes, que se pueden agrupar en tres grandes epígrafes:

- Respuesta vascular.
- Respuesta celular.
- Respuesta humoral (mediadores químicos de la inflamación).

4. ¿Cuál es la diferencia entre inflamación aguda y crónica?

La inflamación aguda es una reacción inmediata ante una lesión. Como su nombre indica (en latín *acutus* significa «abrupto»), suele aparecer de forma súbita y dura poco tiempo. Sólo algunas horas o días. Por el contrario, la inflamación crónica (en griego *chronos* significa «tiempo») es más duradera. La inflamación aguda puede cronificarse, aunque no se puede definir de forma precisa el punto de transición exacto entre una forma de inflamación y la otra. En la mayor parte de los casos no se puede determinar cuándo se inicia la aparición de inflamación crónica.

Los cambios anatomopatológicos secundarios a una inflamación aguda son distintos a los asociados a la inflamación crónica. La inflamación aguda viene mediada normalmente por los neutrófilos, mientras que la inflamación crónica está relacionada con los macrófagos, los linfocitos y las células plasmáticas y también implica a menudo a los fibroblastos, los angioblastos y a otros componentes tisulares propios de las reacciones de reparación.

Inflamación Aguda

5. ¿Qué tres acontecimientos fundamentales tienen lugar en los tejidos durante la inflamación aguda?

Los tres acontecimientos fundamentales de la inflamación aguda son:

- Cambios hemodinámicos.
- Aumento de la permeabilidad de las paredes vasculares.
- Migración de los leucocitos de los vasos a los tejidos.

6. ¿Qué diferencia existe entre exudado y trasudado?

Véase la tabla 2-1.

TABLA 2-1 Diferencias entre trasudado y exudado

	Trasudado	**Exudado**
Aspecto	Claro	Turbio
Densidad específica	<1,015	>1,020
Contenido de proteínas	<3 g/dl	>3 g/dl
Células	Escasas	Numerosos neutrófilos

Puntos Clave: Inflamación Aguda ☑

1. La inflamación aguda es una respuesta rápida ante una lesión, que se caracteriza por un cambio secuencial del flujo de sangre, la interacción entre los leucocitos intravasculares y las células endoteliales y la migración de los leucocitos hacia los patógenos.

2. La inflamación está regulada o influida por los mediadores de la inflamación existentes en el plasma o secretados por las células. Los más importantes son las aminas biogénicas, los factores de la coagulación, las proteínas del complemento, los derivados del ácido araquidónico y las citocinas.

7. ¿Qué es el edema?

El edema (del griego *oidema*, «tumefacción») es un exceso de líquido en los tejidos o las cavidades serosas corporales. Se puede producir mediante trasudación o exudación.

8. ¿Por qué se produce edema en la inflamación aguda?

El edema inflamatorio se asocia a tres causas fundamentales:

- **Aumento de la presión hidrostática en la microcirculación:** la dilatación arteriolar asociada a un aumento del aflujo de sangre induce la trasudación de líquido en los capilares y las vénulas.
- **Aumento de la permeabilidad de los vasos:** las paredes de los capilares y las vénulas se hacen permeables por influencia de los mediadores de la inflamación, lo que permite la salida de las proteínas y el líquido del plasma. La pérdida de líquido condiciona una hemoconcentración, con estasis de las células sanguíneas. La estasis se asocia a un aumento de la presión en las vénulas, lo que impide el regreso de los líquidos del espacio intersticial al torrente circulatorio.
- **Menor presión oncótica del plasma:** la pérdida de proteínas por aumento de la trasudación o la exudación reduce de forma gradual la presión oncótica del plasma. La menor presión oncótica del plasma estimula el paso de líquido hacia el espacio intersticial. Al mismo tiempo, se reduce el retorno del agua desde el espacio intersticial a la sangre circulante en el extremo venular de la microcirculación.

9. ¿Cómo aumenta la permeabilidad de los vasos pequeños durante la inflamación?

Existen varios mecanismos, entre los cuales destacan por su importancia los siguientes:

- **Formación de hendiduras entre las células endoteliales:** se trata de la forma más frecuente de aumento de la permeabilidad. En los estadios precoces de la inflamación se observa principalmente en las vénulas bajo la influencia de la histamina o la bradicinina. En fases más avanzadas, está mediado por otras citocinas. Estos mediadores de la inflamación condicionan un ensanchamiento de las hendiduras intercelulares por retracción de las células endoteliales.
- **Daño directo de las células endoteliales:** suele ser un signo de lesión grave secundaria a diversos agentes y afecta a las arteriolas y también a los capilares o las vénulas. El defecto de la pared vascular no se puede reparar con facilidad, lo que permite una fuga indiscriminada de células y componentes del plasma hacia los espacios intersticiales.
- **Daño mediado por leucocitos:** la adherencia de los neutrófilos a las células endoteliales aumenta su permeabilidad, especialmente en las vénulas pulmonares o los capilares glomerulares.
- **Aumento de la transcitosis:** el transporte vesicular de líquidos a través del citoplasma de las vénulas se produce bajo la influencia del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). El VEGF es también la causa del aumento de la permeabilidad de los vasos neoformados del tejido de granulación y de la inflamación crónica.

Véase la figura 2-1.

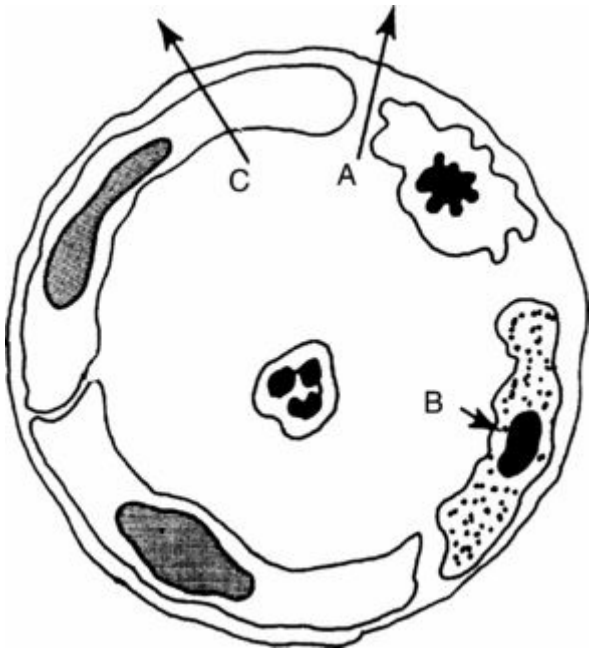


Figura 2-1. El aumento de la permeabilidad de los vasos pequeños en la inflamación está mediado por

diversos mecanismos, de losque se ilustran losmás importantes. **A**, Formación de hendiduras entre las células endoteliales. **B**, Lesión directa de las células endoteliales. Esta lesión puede deberse a diversas sustancias químicas, pero también a los leucocitos. **C**, Aumento de la transcitosis.
(De Damjanov I: *Pathology Secrets*, 2. ª ed., Filadelfia, Mosby, 2005, pág. 23.)

10. ¿Cuáles son los principales acontecimientos responsables de la migración de leucocitos a través de la pared vascular?

▪ **Marginación:** el enlentecimiento del flujo permite a los neutrófilos abandonar el centro de la corriente circulatoria y pasar a la periferia, donde contactan con las células endoteliales.

▪ **Rodamiento:** los leucocitos, que normalmente se encuentran en el torrente circulatorio, siguen rodando por encima de las células endoteliales. Durante este proceso se produce la activación de los leucocitos y las células endoteliales, que establecen contactos laxos entre sí. Estos contactos están mediados por moléculas de adhesión de la superficie llamadas *selectinas*.

▪ **Adhesión:** la progresiva activación de los leucocitos y las células endoteliales determina la expresión de unas moléculas de adhesión polipeptídicas llamadas *integrinas*. Las integrinas de la superficie de los neutrófilos se anclan a integrinas complementarias sobre las células endoteliales, lo que determina una unión firme de estas células entre ellas.

▪ **Transmigración:** los neutrófilos anclados en las células endoteliales mediante las integrinas adquieren una morfología ameboide y empiezan a reptar de forma activa sobre la superficie interna de las vénulas hasta llegar a las hendiduras intercelulares. Por último, los leucocitos se cuelan entre estas hendiduras intercelulares y salen a los espacios intercelulares fuera de los vasos.

Véase la figura 2-2.

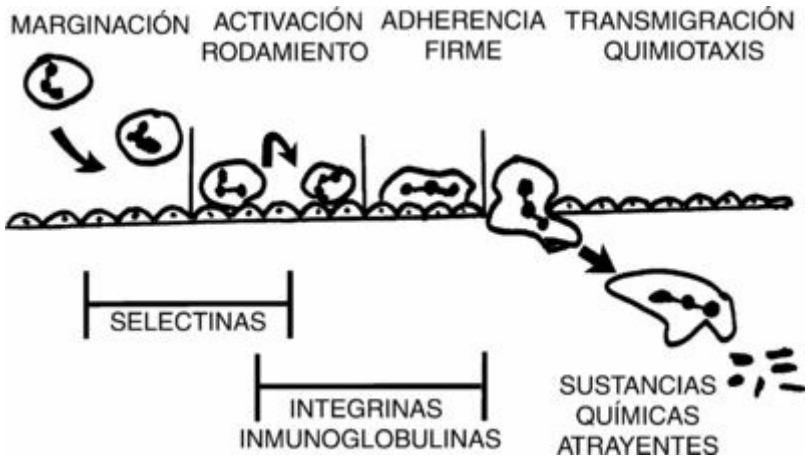


Figura 2-2. La transmigración de los neutrófilos a través de la pared vascular se produce en varias fases continuas: marginación, activación y rodamiento, adhesión firme, transmigración propiamente dicha y quimiotaxis hacia las bacterias u otras fuentes de sustancias químicas atrayentes. Estos procesos están mediados por selectinas, integrinas, moléculas del tipo de las inmunoglobulinas y atrayentes químicos.
(De Damjanov I: *Pathology Secrets*, 2. ª ed., Filadelfia, Mosby, 2005, pág. 24.)

11. ¿Cuál es la diferencia entre selectinas e integrinas?

Las selectinas, que se encuentran en la superficie de los leucocitos, las plaquetas y las células endoteliales, son proteínas que se ligan de forma específica a los hidratos de carbono. Por otro lado, las integrinas sólo se encuentran en los leucocitos. Se ligan a las moléculas de adhesión intercelular de la familia de las inmunoglobulinas (p. ej., ICAM-1 y VCAM-1) y a las moléculas de la matriz extracelular (MEC), como fibronectina o laminina.

12. ¿Cómo se activan los leucocitos?

La activación de los leucocitos se estimula mediante fenómenos en la superficie celular, que estimulan los receptores de la membrana plasmática. Es típico que éstos se produzcan tras la unión de los leucocitos a las células endoteliales o de las interleucinas a los receptores de la membrana plasmática de los leucocitos. Las señales que se transmiten a partir de los receptores de la superficie celular pueden activar la fosfolipasa C, que a su vez genera mensajeros derivados de los lípidos, como diacilglicerol (DAG) e inositol trifosfato (IP3). Los cambios metabólicos que se generan provocan un aumento de la concentración de iones de calcio en el citosol. El calcio juega un papel clave en la activación de varios procesos intracelulares, importantes para la acción de los leucocitos.

13. ¿Cuáles son los signos de activación de los leucocitos?

Los leucocitos activados se distinguen de los inactivos en varios aspectos:

- **Expresión de las moléculas de adhesión:** aparecen selectinas e integrinas sobre la superficie celular o se expresan en una mayor cantidad y muestran una mayor afinidad por los líquidos.
- **Cambios en el citoesqueleto:** dada la polimerización y redistribución de los microtúbulos y microfilamentos, la forma de la célula deja de ser redondeada y se vuelve aplanada o ameboide. Los leucocitos forman seudópodos y se empiezan a mover de forma activa hacia el estímulo. Los cambios en el citoesqueleto también contribuyen a la formación de vacuolas fagocíticas.
- **Desgranulación:** el contenido de los gránulos citoplasmáticos se libera en vacuolas fagocíticas o hacia el espacio extracelular. Dentro de las vacuolas fagocíticas, estas enzimas participan en la digestión de las bacterias. Las enzimas liberadas de los gránulos hacia los espacios externos actúan sobre las moléculas de la MEC y las membranas basales y permiten a los leucocitos penetrar en estos tejidos.
- **Estallido oxidativo:** los leucocitos activados generan radicales libres de oxígeno, importantes para destruir a las bacterias.
- **Síntesis de proteínas:** las proteínas se sintetizan para reponer las excretadas durante la desgranulación y las consumidas por el aumento de la actividad celular.

14. ¿Qué es la quimiotaxis?

La quimiotaxis es el desplazamiento activo de las células a favor de un gradiente químico generado por una sustancia atrayente de tipo químico.

15. ¿Cuáles son las sustancias quimiotácticas más importantes?

Las sustancias químicas atrayentes pueden ser exógenas o endógenas. Las exógenas derivan de los polipéptidos bacterianos, que portan una secuencia terminal con metionina. Las endógenas se generan de un modo similar a partir de los polipéptidos mitocondriales liberados en las células lesionadas. Otras importantes sustancias quimiotácticas endógenas son las siguientes:

- Productos de la activación del sistema del complemento (p. ej., C5a).
- Derivados del ácido araquidónico formados mediante la vía de la lipooxigenasa (p. ej., leucotrieno B4).
- Citocinas (p. ej., IL-8).

16. ¿Cómo actúan las sustancias químicas atrayentes sobre los leucocitos?

Igual que otros muchos estímulos, las sustancias químicas atrayentes activan a los leucocitos. De forma secuencial, esta activación implica:

- Unión de la molécula atrayente y la membrana celular con liberación de proteínas G.
- Activación mediada por proteína G de las fosfolipasas, con producción de mensajeros secundarios, como DAG e IP3.
- Aumento de la concentración de iones calcio en el hialoplasma.
- Ensamblaje mediado por calcio de los microfilamentos.

17. ¿Qué son los seudópodos?

Si se traduce literalmente del griego, los *seudópodos* serían «pies falsos». Se refiere a las prolongaciones del citoplasma celular que se forman en el frente de avance de los leucocitos activados. Los seudópodos contienen agregados de microfilamentos constituidos por actina y miosina. La contracción de la miosina provoca un acortamiento de los microfilamentos, que actúan como cuerdas que tiran del resto del citoplasma hacia la punta más lejana de los seudópodos.

18. ¿Cómo destruyen los leucocitos a las bacterias?

La destrucción de las bacterias tiene lugar en tres estadios:

- Unión de la bacteria a la superficie del leucocito.
- Captación de la bacteria en vacuolas fagocíticas.
- Destrucción y degradación.

Véase la figura 2-3.

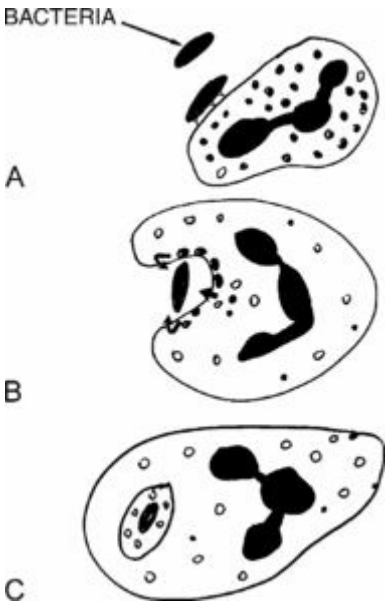


Figura 2-3. Fagocitosis de una bacteria. **A**, Unión de la bacteria a la membrana plasmática superficial mediada por opsoninas que cubren la bacteria e inducen su unión a los receptores en la superficie de la membrana plasmática. **B**, Captación de la bacteria por la vacuola fagocítica formada por la invaginación de la membrana celular. **C**, Destrucción y degradación de la bacteria dentro de la vacuola fagocítica.
(De Damjanov I: *Pathology Secrets*, 2. ª ed., Filadelfia, Mosby, 2005, pág. 25.)

19. ¿Cómo se unen los leucocitos a las bacterias?

Igual que otras partículas, las bacterias se unen de forma inespecífica a la superficie de los leucocitos en migración. Para aumentar la unión de los leucocitos a las bacterias con capacidad lesiva, los líquidos corporales rodean las bacterias de *opsoninas* (en griego, «condimento» o «delicia»). Los leucocitos tienen receptores para las opsoninas, lo que les permite anclarse con mayor eficacia a las bacterias opsonizadas que a otras partículas.

20. ¿Cuáles son las principales opsoninas?

Las opsoninas son proteínas que se encuentran en condiciones normales en el plasma y los líquidos intersticiales, pero que también se pueden formar de un modo inespecífico como respuesta a una lesión. Las principales opsoninas son:

- Inmunoglobulina G (IgG).
- El fragmento C3b formado durante la activación de la cascada del complemento.
- Colectinas, como la proteína quelante de manosa, que se comportan como lectinas naturales (proteínas que se unen a hidratos de carbono).

21. ¿Cómo se forman las vacuolas fagocíticas en los leucocitos?

La formación de vacuolas fagocíticas implica la invaginación focal de la membrana celular asociada a una elongación de las prolongaciones citoplásmicas lateralmente a esta invaginación. Estos cambios del citoesqueleto dependen de un cambio en su estructura y se parecen a los que permiten la formación de los seudópodos. Los cambios del citoesqueleto dependen de la activación de una serie de acontecimientos metabólicos, idénticos a los que tienen lugar en los leucocitos activados como respuesta a los estímulos quimiotácticos.

22. ¿Cuáles son las principales sustancias bactericidas empleadas por los neutrófilos?

Las bacterias se destruyen mediante dos mecanismos:

- **Muerte dependiente del oxígeno:** este mecanismo depende del estallido de oxígeno secundario a la activación de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa. La oxidación de NADPH genera superóxido, que se transforma de forma espontánea en peróxido de hidrógeno (H_2O_2). El H_2O_2 es el sustrato para la mieloperoxidasa, que lo une a un ion cloruro, dando origen al ácido hipoclórico. El ácido hipoclórico, que se parece a la lejía doméstica, es la sustancia química bactericida más potente generada en los fagosomas.
- **Muerte independiente del oxígeno:** aunque resulta menos eficiente que la muerte dependiente del oxígeno, este mecanismo juega un papel importante en la lucha frente a las bacterias. Depende de la acción de la lisozima, la lactoferrina y las proteínas catiónicas (p. ej., defensinas). El ambiente ácido global dentro de las vacuolas fagocíticas resulta tóxico para algunas bacterias. La destrucción independiente del oxígeno de las bacterias resulta especialmente importante para pacientes con una deficiencia congénita de NADPH oxidasa (enfermedad granulomatosa crónica) o de mieloperoxidasa.

23. ¿Cuáles son las consecuencias clínicas de los defectos congénitos que cursan con una función anómala de los leucocitos?

Los defectos congénitos de la fagocitosis o destrucción de las bacterias cursan con un aumento de la susceptibilidad a las infecciones. Los lactantes que sufren uno de estos defectos muestran una predisposición especial a las infecciones oportunistas, es decir, las ocasionadas por bacterias ubicuas y con frecuencia saprofitas y por hongos poco virulentos que no ocasionarían infecciones en personas sin estos defectos.

24. ¿Cuáles son los defectos congénitos más importantes de la función leucocitaria?

Los defectos congénitos de la función leucocitaria son infrecuentes y afectan a menos de 1 de cada 10.000 lactantes. A pesar de ello, estos «experimentos de la naturaleza» son importantes porque aportan información sobre la fisiopatología de la función leucocitaria y la forma de combatir las infecciones de estas células. Los ejemplos más importantes de alteración de la función leucocitaria son:

- **Defectos en la adhesión leucocitaria:** esta categoría engloba deficiencias de distintas moléculas de adhesión leucocitaria, integrinas y enzimas responsables de la síntesis de ligandos de tipo hidrato de carbono para las selectinas.
- **Defectos en la fagocitosis:** la deficiencia del complemento C3 altera la opsonización. El síndrome de Chediak-Higashi, un defecto de la polimerización de los microtúbulos, se caracteriza por una migración y una fagocitosis deficientes de los leucocitos. Los neutrófilos muestran de forma típica gránulos gigantes y no son capaces de liberar los gránulos cuando son estimulados.
- **Defectos en la actividad bactericida:** la deficiencia de NADPH oxidasa es el defecto básico de los niños que padecen granulomatosis crónica. En este cuadro, los leucocitos no consiguen generar superóxido, lo que altera la destrucción dependiente del oxígeno de las bacterias. Estos niños muestran una especial sensibilidad a sufrir infecciones por microbios positivos para la catalasa, como *Staphylococcus aureus*. Los estreptococos catalasa negativos son menos peligrosos. Estas bacterias producen peróxido, que es empleado por los leucocitos para generar ácido hipoclórico y destruir los patógenos. La deficiencia de mieloperoxidasa se caracteriza por la incapacidad de los leucocitos de producir H_2O_2 y ácido hipoclórico. Los niños afectados muestran tendencia a las infecciones fúngicas.

25. ¿Cuáles son los mediadores plasmáticos más importantes de la inflamación?

Los mediadores de la inflamación más importantes son proteasas de alguno de los sistemas interrelacionados que se activan por el factor Hageman (factor XII de la coagulación):

- **Sistema de las cininas:** se asocia a la formación de calicreína y bradicinina. La calicreína es capaz por sí misma de activar el factor Hageman y podría jugar un papel en la propagación autocatalítica de toda la cascada enzimática.
- **Sistema de la coagulación:** determina la formación de fibrina a través de la vía intrínseca de la coagulación.
- **Sistema de la fibrinólisis:** la activación del plasminógeno a plasmina condiciona la lisis de la fibrina y la activación de la cascada del complemento.
- **Sistema del complemento:** consiste en la activación secuencial de las proteínas del complemento C1 a C9 y de sus activadores e inhibidores.

Véase la figura 2-4.

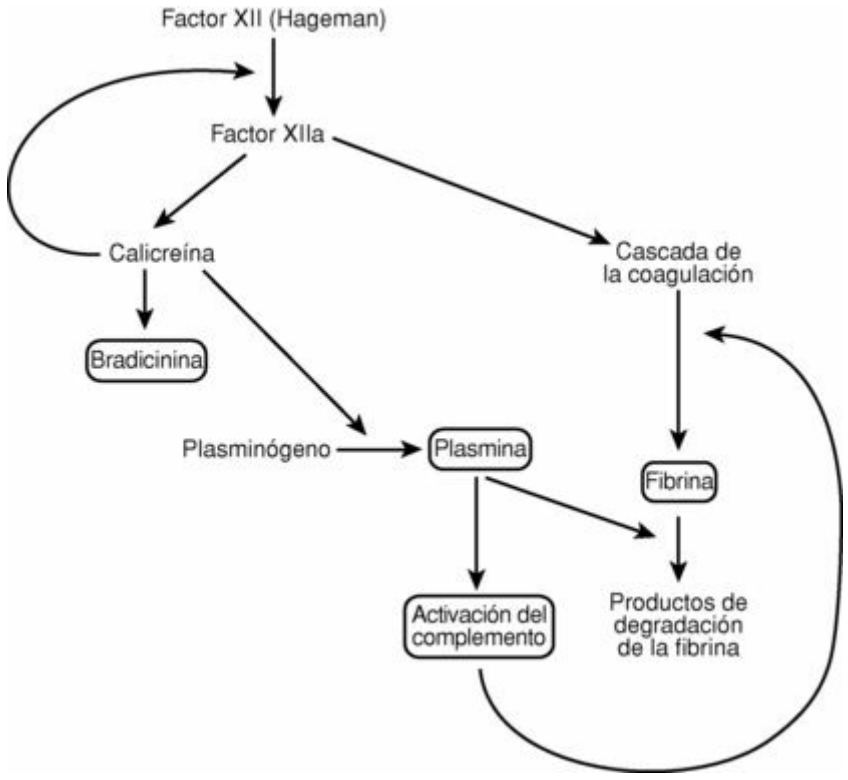


Figura 2-4. La activación del factor Hageman (factor XII de la coagulación) activa las cininas, la coagulación, la fibrinólisis y el sistema del complemento.

26. ¿Qué es la bradicinina?

La bradicinina es un péptido de bajo peso molecular formado a partir del cininógeno de alto peso molecular mediante la acción de la enzima calicreína. Igual que la histamina, la bradicinina aumenta la permeabilidad vascular. La bradicinina tiene una acción corta porque se desactiva por las cininasas.

27. ¿Qué es la histamina?

La histamina es una amina biogénica de bajo peso molecular que se almacena en los gránulos de mastocitos, basófilos y plaquetas. Tras su liberación se liga al receptor H1 de las células endoteliales y aumenta la permeabilidad de las vénulas, lo que ocasiona edema.

28. ¿Cómo se libera histamina de los mastocitos?

Los mastocitos liberan la histamina en respuesta a una serie de estímulos, como la estimulación mecánica, las anafilotoxinas formadas a partir del complemento y algunos neuropéptidos. En las reacciones de hipersensibilidad de tipo I (p. ej., fiebre del heno) se libera histamina como consecuencia de la interacción entre el antígeno y la inmunoglobulina E (IgE) ligada a la membrana plasmática de los mastocitos.

29. ¿Qué es el complemento?

Las proteínas del complemento forman un sistema que incluye unas 20 enzimas plasmáticas. La activación del sistema del complemento determina la formación de fragmentos con actividad biológica (p. ej., C3a y C5b) y complejos (p. ej., C567 y el complejo de ataque de la membrana [MAC]) que tienen un papel esencial en la inflamación.

30. ¿Cómo se activa el sistema del complemento?

El sistema del complemento se puede activar mediante tres vías convergentes, conocidas como vías clásica, alternativa y la ligadora de lectina.

- **Vía clásica:** recibe este nombre porque se descubrió hace muchos años durante la formación de los inmunocomplejos antígeno-anticuerpo.
- **Vía alternativa:** esta vía se activa por fragmentos de bacterias u hongos y otras partículas extrañas, toxinas y enzimas.
- **Vía ligadora de lectina:** esta vía se inicia por la proteína ligadora de manosa (MBP), una proteína plasmática de origen hepático. La MBP se une a residuos de manosa en la membrana plasmática de las bacterias y es un importante iniciador de la respuesta inflamatoria frente a ellas.

31. ¿Cuáles son las consecuencias de la activación del complemento?

La activación del complemento realiza cuatro funciones biológicas fundamentales:

- **Opsonización de las bacterias:** se consigue fundamentalmente mediante fragmentos, como C3b. Los neutrófilos y los macrófagos cuentan con receptores para C3, que les permiten ligarse con firmeza a las bacterias opsonizadas y fagocitarlas.
- **Quimiotaxis:** los fragmentos del complemento, como C5a y algunos complejos intermedios, como C567, atraen a los neutrófilos al foco inflamatorio.
- **Acción anafilotóxica:** algunos fragmentos del complemento, como C5a, se llaman *anafilotoxinas* porque se ligan a los mastocitos y estimulan la liberación de histamina, que aumenta la permeabilidad de los vasos sanguíneos. Esto suele producirse en el shock anafiláctico, pero también se describe en la mayor parte de las formas de edema inflamatorio localizado.
- **Citólisis:** el MAC formado a partir de las proteínas del complemento C5 a C9 agregadas se introduce en la membrana plasmática de las células diana y provoca su lisis. Esto suele describirse en la anemia hemolítica inmunitaria.

32. ¿Cuáles son los principales mediadores de la inflamación derivados del ácido araquidónico?

El ácido araquidónico, un eicosanoide derivado de los lípidos, se forma a partir de los fosfolípidos de la membrana celular. Tras su formación dentro de la célula, el ácido araquidónico se metaboliza por dos vías principales:

- **Vía de la ciclooxigenasa:** esta vía culmina en la formación de las prostaglandinas (PG) de las series PGD, PGE y PGF; la prostaciclina (llamada también PGI2); y el tromboxano. Las células endoteliales producen de forma predominante prostaciclina, que impide la agregación de las plaquetas y se comporta como un potente vasodilatador. Por otro lado, las plaquetas producen principalmente tromboxano, que facilita la agregación de las plaquetas y la vasoconstricción. La PGE2 estimula la contracción de las células musculares lisas.
- **Vía de la lipooxigenasa:** los leucotrienos (LTC4, LTD4 y LTE4) formados en esta vía actúan sobre las células musculares lisas de los bronquios y los vasos. En el asma provocan broncoconstricción, vasoconstricción y aumento de la permeabilidad vascular, por lo que se conocen como sustancias de reacción lenta de la anafilaxia (SRS-A). El LTB4 es un potente factor quimiotáctico. Las lipoxinas provocan vasodilatación.

33. ¿Cuáles son los efectos de los inhibidores del metabolismo del ácido araquidónico?

Los inhibidores del metabolismo del ácido araquidónico tienen efectos antiinflamatorios. Los más importantes son:

- **Inhibidores de la ciclooxigenasa:** dentro de estos fármacos tan empleados se pueden mencionar la aspirina, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como la indometacina, y los nuevos inhibidores de COX-2.
- **Inhibidores de la lipooxigenasa:** estos compuestos se emplean fundamentalmente en el tratamiento del asma.
- **Corticoides:** estas hormonas suprarrenales inhiben la fosfolipasa implicada en la producción de ácido araquidónico, pero también actúan sobre otras enzimas implicadas en el metabolismo de los eicosanoides.

34. ¿Qué es el factor activador de las plaquetas (PAF)?

El PAF, que se describió como un mediador derivado de los fosfolípidos de la agregación y desgranulación plaquetaria, es una molécula con actividad biológica múltiple. Actúa sobre muchas células. Se sintetiza por los leucocitos, las células endoteliales y otras muchas células. Existen receptores para PAF en numerosas células, todas las cuales pueden actuar cuando se exponen a este mediador. Por ejemplo, puede provocar broncoespasmo y vasoespasmo, pero también vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular.

35. ¿Qué son las citocinas?

Las citocinas, aisladas inicialmente de los linfocitos y denominadas por eso linfocinas, son polipéptidos multifuncionales que modulan la función de otras células. Las citocinas incluyen interleucinas, que reciben un número secuencial según se han ido descubriendo (IL-1, IL-2, etc.); interferones (alfa, beta y gamma); factor de necrosis tumoral (TNF) (alfa y beta); y otra serie de polipéptidos quimiotácticos, que se denominan quimiocinas.

36. ¿Cuáles son las funciones de las citocinas?

Las citocinas realizan numerosas funciones y median en las siguientes:

- Síntesis y liberación de otros mediadores de la inflamación, como prostaglandinas u óxido nítrico.
- Activación de los leucocitos, estimulando la quimiotaxis, la fagocitosis, la adhesión de los leucocitos a las células endoteliales y el reclutamiento de los leucocitos a los focos de inflamación.
- Reacciones de las células endoteliales, como su actividad procoagulante y anticoagulante.
- Proliferación de los fibroblastos y los angioblastos y formación de tejido de granulación.
- Fiebre.
- Síntesis hepática de reactantes de fase aguda; este efecto explica el aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG) en las enfermedades infecciosas.

37. ¿Cuáles son los mediadores vasoactivos y bactericidas derivados del oxígeno en la inflamación?

▪ **Radicales libres derivados del oxígeno:** se forman por los neutrófilos durante el estallido respiratorio inicial que tiene lugar tras la internalización de las bacterias. El primer derivado del oxígeno es el superóxido (O-2), que a continuación se transforma en H_2O_2 por la acción de la superóxido dismutasa de la superficie celular y los fagolisosomas. El H_2O_2 se reduce a radical hidroxilo en presencia de Fe2+ (reacción de Fenton).

▪ **Ácido hipocloroso (ClOH):** la mieloperoxidasa de los gránulos primarios de los leucocitos transforma el H_2O_2 en presencia de cloruro a ácido hipocloroso, que es la sustancia bactericida más potente de las producidas por los leucocitos.

▪ **Óxido nítrico (NO):** la óxido nítrico sintetasa (NOS) produce NO a partir de L-arginina y oxígeno molecular. Las células endoteliales, que contienen NOS, producen NO de forma constitutiva. El NO es un poderoso vasodilatador y también inhibe la adhesión plaquetaria cuando los leucocitos de los vasos sanguíneos acuden a la zona inflamada. La NOS de los macrófagos no se expresa de forma constitutiva, pero se puede inducir por las citocinas.

38. ¿Qué mediadores de la inflamación actúan sobre los vasos y provocan su constricción, dilatación o un aumento de la permeabilidad?

- **Vasoconstricción:** se debe a la acción del tromboxano A2 y los leucotrienos.
- **Vasodilatación:** se debe a la acción de las prostaglandinas, las lipoxinas y el NO.
- **Aumento de la permeabilidad vascular:** ésta se debe a la acción de los leucotrienos. La histamina provoca un aumento rápido, pero transitorio, de la permeabilidad de las vénulas en los estadios iniciales de la inflamación. La bradicinina es un análogo «más lento» de la histamina (recuérdese que *brady* significa «lento» en griego). Los leucotrienos y el PAF también aumentan la permeabilidad vascular.

Algunos mediadores de la inflamación tienen efectos distintos sobre diferentes vasos. La histamina provoca la dilatación de las vénulas y la constricción de las arteriolas. El PAF puede causar vasodilatación y vasoconstricción.

39. ¿Qué mediadores de la inflamación son quimiotácticos para los leucocitos?

La quimiotaxis de los leucocitos se estimula por los fragmentos del complemento (C5a), el leucotrieno B4, las lipoxinas y muchas interleucinas.

40. ¿Qué mediadores de la inflamación provocan dolor?

Las prostaglandinas y la bradicinina.

41. ¿Qué mediadores de la inflamación se comportan como pirógenos?

Los pirógenos exógenos (es decir, sustancias que producen fiebre) estimulan a los macrófagos para que produzcan pirógenos endógenos, como IL-1, TNF-α e IL-6. La IL-1 estimula la síntesis de PGE2, que actúa sobre los centros termorreguladores del hipotálamo y aumenta el termostato de la temperatura corporal. El TNF-α y la IL-6 actúan de forma directa sobre el hipotálamo, pero también estimulan la producción de IL-1.

42. ¿Cuál es la evolución de la inflamación aguda?

▪ **Resolución:** en la mayoría de los casos todos los signos de inflamación aguda desaparecen sin consecuencias.

▪ **Supuración:** una exudación excesiva de neutrófilos asociada a una destrucción del tejido-supuración localizada es consecuencia de la acción quística de las enzimas liberadas por los leucocitos y da lugar a un absceso.

▪ **Evolución a inflamación crónica:** suele ocurrir de forma gradual y no se puede establecer el momento de la transición.

▪ **Reparación por fibrosis:** tras la destrucción inflamatoria de un tejido, las células dañadas son eliminadas por los fagocitos y se produce crecimiento del tejido de granulación en la zona lesionada. Es posible recuperar por completo la integridad del tejido, como sucede en las úlceras mucosas, o toda la zona se puede fibrosar y sustituir por una cicatriz.

Inflamación Crónica

43. ¿Cuáles son las características típicas de la inflamación crónica?

Cualquier proceso inflamatorio que no se resuelve por sí solo en unos días se puede considerar crónico. A nivel patológico, este proceso inflamatorio depende de los macrófagos, los linfocitos y las células plasmáticas. Es típico encontrar mucha más destrucción tisular que en la inflamación aguda y que las células lesionadas se sustituyan por cicatrices fibrosas. Toda la zona es permeabilizada por vasos neoformados.

Puntos Clave: Inflamación Crónica ☑

1. La inflamación crónica puede ser una continuación de una inflamación aguda no resuelta o aparecer así como respuesta inicial a determinados estímulos, como sucede en los granulomas.
2. Las principales células de la inflamación crónica son linfocitos, células plasmáticas y macrófagos.

44. ¿Cómo empieza la inflamación crónica?

La inflamación crónica se produce en las siguientes situaciones:

- Inflamación aguda persistente o que no se resuelve, como una neumonía bacteriana que no se cura.
- Infecciones persistentes por patógenos que no se eliminan con facilidad (p. ej., hepatitis por virus C o tuberculosis).
- Exposición continua a estímulos nocivos exógenos (p. ej., humo del tabaco).
- Cuerpos extraños (p. ej., material quirúrgico que se deja en la herida).
- Enfermedades autoinmunitarias: la mayor parte de las enfermedades provocadas por antígenos endógenos suelen tener una evolución prolongada.
- Rechazo del trasplante: los antígenos extraños inducen de forma característica unas reacciones inmunitarias crónicas en las que participan los linfocitos B y T.
- Enfermedades de origen desconocido: la causa de muchas enfermedades inflamatorias crónicas, como la enfermedad inflamatoria intestinal o la neumonitis intersticial usual, se desconoce.

45. ¿Cuáles son las células mononucleares presentes en las reacciones inflamatorias crónicas?

A diferencia de lo que sucede en la inflamación aguda, que es mediada por leucocitos polimorfonucleares con un núcleo segmentado, la inflamación crónica está mediada por células con un núcleo único no segmentado. Dentro de las *células mononucleares* se incluyen macrófagos, linfocitos y células plasmáticas.

46. ¿Qué atrae a las células inflamatorias mononucleares al foco de inflamación?

Los macrófagos derivan de los monocitos de la sangre, que salen de los vasos en respuesta a los mismos estímulos quimiotácticos que atraen a los neutrófilos. Sin embargo, como los monocitos son menos móviles que los neutrófilos, llegan al foco de inflamación 24-48 horas más tarde.

47. ¿Cuál es la función de los macrófagos en la inflamación crónica?

Los macrófagos producen y secretan una serie de sustancias con actividad biológica, tales como:

- Citocinas, como IL-1 e IL-2, que modulan la acción de otras células.
- Quimiocinas, que atraen a otros macrófagos y linfocitos a la zona.
- Radicales libres del oxígeno, que destruyen a las bacterias y otras células.
- Factores de crecimiento, como el factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), que estimulan el crecimiento de otras células, sobre todo fibroblastos y angioblastos en el tejido de granulación durante la cicatrización de las heridas.
- Proteasas, que eliminan los elementos dañados de los tejidos.
- Metabolitos del ácido araquidónico, que amplifican la inflamación.

48. ¿Qué son los granulomas?

Los granulomas, propios de la inflamación granulomatosa, son agregados de macrófagos epitelioides y linfocitos con ocasionales células gigantes multinucleadas. Los macrófagos epitelioides se distinguen de los macrófagos convencionales en que tienen un citoplasma más abundante lleno de vacuolas y lisosomas. Sus márgenes celulares se oponen de forma estrecha, por lo que toda la estructura parece «epitelioide» (es decir, se parece a la capa epitelial de la piel).

49. ¿Cómo se forman los granulomas?

Los granulomas se forman en respuesta a bacterias y hongos que no se eliminan con facilidad (p. ej., *Mycobacterium tuberculosis* o *Histoplasma capsulatum*) o a sustancias que inician una hipersensibilidad de tipo celular en lugar de humoral. Los macrófagos que llegan al lugar de la lesión ingieren el material nocivo y se activan. Los macrófagos activados secretan quimiocinas para reclutar nuevos macrófagos y linfocitos. Al mismo tiempo y bajo la influencia de las citocinas secretadas por ellos mismos y por los linfocitos, los macrófagos se transforman en células epitelioides, que se vuelven inmóviles y prefieren quedarse en los granulomas en lugar de circular. Bajo la influencia del interferón-γ, algunas células epitelioides se fusionan en células gigantes multinucleadas.

50. ¿Cómo se clasifican los granulomas?

Los granulomas se pueden clasificar según su patogenia en tres grupos:

- **Granulomas infecciosos:** en este grupo se incluyen los granulomas caseificantes típicos de la tuberculosis y algunas micosis profundas, como la histoplasmosis o la blastomicosis; los gomas de la sífilis, que también pueden contener células plasmáticas; y los granulomas supurativos descritos en la enfermedad por arañazo de gato o bartonelosis, que contienen áreas centrales de necrosis por licuefacción causada por los neutrófilos.
- **Granulomas no infecciosos:** estos granulomas se encuentran en las reacciones inmunitarias tardías mediadas por células (p. ej., neumonitis por hipersensibilidad) y en procesos de etiología desconocida (p. ej., sarcoidosis). Los granulomas se encuentran en ocasiones en los ganglios linfáticos que drenan una zona afectada por un tumor. Estos granulomas están constituidos principalmente por macrófagos epitelioides con unos pocos linfocitos dispersos y no muestran necrosis caseosa central.
- **Granulomas de cuerpo extraño:** son granulomas formados alrededor de material exógeno no susceptible de ser digerido, como las suturas quirúrgicas, astillas de madera, huevos de parásitos, etc. Contienen numerosas células gigantes y dentro de ellas se puede identificar el material responsable, por lo que estas células se denominan células gigantes de cuerpo extraño.

51. ¿Cómo evoluciona la inflamación granulomatosa?

Los granulomas persisten mucho tiempo. Pueden resolverse lentamente hasta desaparecer sin dejar signos de daño tisular o se pueden fibrosar y cicatrizar. Los granulomas infecciosos necrosantes pueden coalescer y, al destruir el tejido, dan lugar a cavidades que se llenan de material caseoso.

52. ¿Cuáles son las principales funciones de los macrófagos?

Los macrófagos realizan numerosas funciones y participan en la inflamación crónica, la cicatrización y las reacciones inmunitarias. Las funciones más importantes de los macrófagos son las siguientes:

- **Fagocitosis:** los macrófagos tienen receptores de superficie para IgG y C3, por lo que fagocitan con facilidad las bacterias opsonizadas.
- **Secreción de proteínas y mediadores de origen lipídico:** los macrófagos pueden producir proteínas del complemento (p. ej., C1-C5), factores de la coagulación (p. ej., factor VIII), sustancias bactericidas (p. ej., properdina y lisozima), proteasas, citocinas y quimiocinas, derivados del ácido araquidónico y radicales del oxígeno y NO.
- **Procesamiento de antígenos:** los macrófagos captan antígenos extraños mediante fagocitosis o pinocitosis (si son líquidos) y presentan el material procesado a los linfocitos T y B.

53. ¿Qué son las células gigantes (CG) de Langhans?

Las células gigantes multinucleadas presentes en los granulomas de la tuberculosis se han llamado tradicionalmente CG de Langhans. Sin embargo, se pueden encontrar CG parecidas en otros granulomas. Recuérdese que estas células son distintas a los macrófagos mononucleares de la epidermis que se llaman células de Langerhans, en honor al científico que describió los islotes de Langerhans. Históricamente se han distinguido de otras CG multinucleadas, como las CG de Touton (presentes en los xantogranulomas) o las CG de Warthin-Finkeldey (propias del sarampión). Todas estas células se forman por la fusión de los macrófagos epitelioides y no tiene mucho sentido distinguir unas de otras.

54. ¿Cuál es la función de los eosinófilos?

Los eosinófilos pueden participar en los procesos agudos, aunque son más prominentes en los procesos crónicos. Las principales funciones de los eosinófilos son:

- **Acción bactericida:** los eosinófilos llegan al foco de infección más tarde que los neutrófilos, pero se quedan más tiempo. Destruyen a las bacterias con menos eficiencia que los neutrófilos o los macrófagos. Por eso se consideran «primos» más lentos y menos eficientes de estos fagocitos.
- **Acción antiparasitaria:** los eosinófilos contienen gránulos de cristaloides llenos de proteína básica principal (MBP), proteína catiónica de los eosinófilos (ECP) y otras proteínas que destruyen a los parásitos. Los infiltrados asociados a los parásitos suelen contener un gran número de eosinófilos.
- **Participación en las reacciones alérgicas:** los eosinófilos participan en las reacciones alérgicas frente a los antígenos extraños. Se encuentran sobre todo en las reacciones atópicas (hipersensibilidad de tipo I), como la fiebre del heno o el asma. Se cree que contrarrestan la acción de los mastocitos, que son los reactantes primarios frente a los antígenos extraños en estos procesos.

55. ¿Cuáles son los signos y síntomas sistémicos de la inflamación?

Los signos sistémicos típicos de la inflamación son los siguientes:

- Fiebre con sudoración y escalofríos.
- Taquicardia (frecuencia cardíaca >90/min).
- Taquipnea (frecuencia respiratoria >20/min).
- Síntomas constitucionales (anorexia, cansancio, debilidad y obnubilación).
- Datos de laboratorio (leucocitosis, elevación de la VSG, etc.).

56. ¿Cuáles son las causas de la leucocitosis en la inflamación?

La leucocitosis, que se define como el aumento al doble o triple del número de leucocitos de la sangre periférica (en general >12.000 leucocitos por microlitro), se debe a una liberación acelerada de leucocitos en la médula ósea. Esta respuesta medular está mediada por la IL-1 y el TNF-α derivados de las células inflamatorias en el foco de inflamación. Si persiste la inflamación, los macrófagos y los linfocitos T producirán factores estimuladores de las colonias (CSF), que inducen la formación de nuevos leucocitos en la médula ósea.

57. ¿Cómo se justifica el aumento de la VSG en la inflamación?

Resulta sencillo determinar la VSG midiendo la velocidad a la que los hematíes se separan del plasma y van al fondo del tubo de ensayo a la hora y a las dos horas de extraer la sangre. Dado que la velocidad de sedimentación de los eritrocitos depende de la concentración y la carga eléctrica relativa de las proteínas plasmáticas, es una medida tosca de las alteraciones de la composición de proteínas plasmáticas, sobre todo de la concentración de albúmina y de los llamados reactantes de fase aguda. Los reactantes de fase aguda que aumentan en el plasma son la proteína C reactiva, la α1-antitripsina, la ceruloplasmina, el fibrinógeno, la proteína asociada al amiloide sérico (SAA) y otros. Existen pruebas bioquímicas sensibles que miden la concentración de proteína C reactiva en la sangre y que se pueden utilizar en lugar de la VSG convencional.

Morfología De La Inflamación

58. ¿Qué determina la morfología de las reacciones inflamatorias?

▪ **Etiología:** la morfología de las lesiones depende de la naturaleza del patógeno que las ha producido. Las bacterias formadoras de pus, como *Staphylococcus aureus*, suelen provocar abscesos. La necrosis caseosa, que es una característica de la tuberculosis, suele determinar la aparición de lesiones pulmonares cavitadas.

▪ **Localización:** las características anatómicas del órgano son uno de los principales determinantes del tipo de inflamación. Por ejemplo, algunas formas de inflamación, como las úlceras, sólo afectan a las mucosas o la piel y no se describen en órganos sólidos, como el hígado o los riñones. La inflamación catarral sólo se produce en superficies mucosas con células mucosecretoras, como la mucosa nasal o bronquial.

▪ **Duración de la inflamación:** la inflamación aguda suele ser más exudativa, mientras que la crónica se asocia a menudo a fibrosis y cicatrización.

59. ¿Qué es la inflamación serosa?

La inflamación serosa se caracteriza por la exudación de un líquido acelular, pobre en proteínas y parecido al suero. Ejemplos típicos son las ampollas cutáneas causadas por el virus del herpes simple o las quemaduras y el derrame pleural secundario a las infecciones virales del pulmón y la pleura.

60. ¿Qué es la inflamación fibrinosa?

La inflamación fibrinosa se debe a exudados ricos en fibrina. El fibrinógeno, una proteína plasmática de alto peso molecular, sólo puede salir a través de defectos amplios en la paredvascular, por lo que para que exista una inflamación fibrosa deben existir lesiones en la pared vascular o un aumento de la porosidad vascular. Los exudados fibrinosos corresponden a una trama de fibrina (es decir, fibrinógeno polimerizado). Esta inflamación, en la superficie de la cavidad pericárdica, adopta un aspecto de «pan y mantequilla» porque la fibrina del exudado forma hebras que generan puentes en el espacio que separa el epicardio del pericardio. La pericarditis fibrosa se puede deber a micobacterias (p. ej., *M. tuberculosis*), aunque también puede ser estéril y relacionarse con fiebre reumática, uremia e incluso infarto de miocardio transmural.

61. ¿Qué es la inflamación supurativa?

La inflamación supurativa o purulenta se caracteriza por la exudación de pus. El pus se define como el material semilíquido, viscoso, constituido por neutrófilos muertos o que se están muriendo, proteínas plasmáticas y restos del tejido licuado. La destrucción localizada del tejido determina una cavidad rellena de pus, denominada absceso. El empiema es una colección de pus en una cavidad corporal existente de forma previa (p. ej., cavidad pleural) o en un órgano hueco (p. ej., empiema vesicular). Estas lesiones pueden tener nombres según su localización anatómica, como piosálpinx (pus en la trompa de Falopio), piometra (pus en la cavidad uterina) y pionefrosis (pus en la pelvis y los cálices renales).

62. ¿Qué es la ulceración?

Una úlcera es un defecto en el revestimiento superficial de la piel o las mucosas, y se debe a una necrosis secundaria a la inflamación de las capas superficiales del órgano afectado. En las úlceras duodenales o gástricas, la necrosis mucosa se debe a la acción del ácido clorhídrico y la pepsina en los jugos digestivos. En la colitis amebiana, las úlceras se deben a la acción lítica de las amebas en la luz. No se conoce la causa de las ulceraciones confluentes en el intestino grueso típicas de la colitis ulcerosa.

63. ¿Qué es la inflamación seudomembranosa?

La inflamación seudomembranosa es una variante de la inflamación ulcerosa.

La lesión mucosa, causada en general por las toxinas bacterianas, comienza como una necrosis de las capas celulares superficiales. Las células mucosas necróticas se descaman y se mezclan con el moco, el contenido intestinal y la fibrina exudada para crear una capa *(seudomembrana)* que cubre las demás partes residuales de la mucosa. Esta capa se denomina seudomembrana para diferenciarla de las membranas anatómicas «verdaderas», es decir, de estructuras que cubren en condiciones normales las superficies externas de los órganos o forman los límites entre las capas de los órganos con múltiples capas. Estas seudomembranas se pueden despegar durante la exploración endoscópica y dejarían expuesta la superficie ulcerada sangrante subyacente.

64. ¿Qué es la inflamación gangrenosa?

La gangrena se produce cuando las bacterias infiltran un tejido necrótico. Es típico que esta inflamación afecte a las piernas de diabéticos con microangiopatía diabética y aterosclerosis acelerada, que sufren una hipoperfusión secundaria de las extremidades. También puede producirse una gangrena en el intestino infartado. En ambos casos, la infección se debe a las bacterias saprofitas, que están presentes normalmente en los focos de necrosis tisular por isquemia.

Regeneración Y Reparación

65. ¿Qué lesiones se pueden reparar mediante regeneración?

Las lesiones tisulares extensas se pueden reparar mediante regeneración sólo en órganos constituidos por células que normalmente proliferan o en las que se puede inducir la proliferación. La regeneración no es posible en órganos como el corazón o el encéfalo, constituidos por células con diferenciación terminal.

66. ¿Cómo se clasifican las células según su capacidad de replicación?

Durante el desarrollo embrionario, todos los órganos están constituidos por células en división. En el organismo adulto, algunas células conservan esta propensión a dividirse, mientras que otras se vuelven quiescentes y abandonan el ciclo de mitosis celular. Según estos criterios, se distinguen tres tipos celulares:

- **Células mitóticas, que se dividen de forma continua:** estas células, que también se denominan células lábiles, son las células madre de los tejidos que se renuevan de forma constante, como la epidermis, la mucosa de los órganos internos, la médula ósea o los túbulos seminíferos testiculares. En un momento determinado los tejidos constituidos por células mitóticas contienen más de un 1,5% de las células en mitosis durante todo el ciclo de vida adulta.
- **Células mitóticas facultativas:** llamadas también células estables, estas células se detienen en la fase G0. Pueden entrar en el ciclo mitótico en determinadas circunstancias y dividirse en dos células hijas. Los órganos constituidos por células estables pueden regenerar y compensar la pérdida de células parenquimatosas con células recién formadas equivalentes. Las células estables forman la mayor parte de los órganos parenquimatosos, como el hígado, los riñones y los órganos endocrinos. Las células endoteliales, los fibroblastos y otras células de los tejidos conjuntivos se incluyen también dentro de las células estables.
- **Células posmitóticas, sin capacidad de división:** estas células, que también se llaman permanentes, no pueden volver a entrar en el ciclo mitótico. Estas células no se pueden sustituir, y una lesión se suele reparar sustituyendo estas células de diferenciación terminal por otras que no son capaces de realizar su función específica. Los prototipos de órganos constituidos por células permanentes son el corazón y el encéfalo. Sin embargo, a efectos prácticos también se clasifica así el músculo esquelético, porque las células de reserva musculares no pueden compensar por completo la pérdida de las fibras musculares estriadas.

Puntos Clave: Regeneración Y Reparación ☑

1. La regeneración puede suceder en órganos y tejidos constituidos por células mitóticas o mitóticas facultativas, pero los órganos constituidos por células posmitóticas no se pueden regenerar.
2. La cicatrización de la herida es el mejor prototipo de reparación, donde el tejido de granulación juega un papel fundamental.
3. Los elementos más importantes para la cicatrización de las heridas son las células, como fibroblastos, macrófagos y angioblastos y sus productos, como las proteínas de la MEC.

67. ¿Cómo se consigue que se dividan las células quiescentes?

La inducción de la división celular implica una secuencia de acontecimientos que incluye varios pasos:

- Unión del factor de crecimiento a un receptor de la membrana plasmática.
- Activación del receptor, que tiene actividad tirosina cinasa.
- Transmisión de señales por las vías metabólicas y los segundos mensajeros, como los iones calcio.
- Activación de los factores de transcripción nucleares.
- Entrada de la célula al ciclo celular.

68. ¿Cuántas fases tiene un ciclo celular típico?

El ciclo celular tiene cuatro fases:

- G1 (período presináptico).
- S (fase de síntesis).
- G2 (período postsináptico).
- M (fase mitótica).

Las células mitóticas suelen estar en la fase de no división, es decir, en la fase G0. La entrada al ciclo mitótico y la progresión del ciclo celular de una fase a otra está regulada por las ciclinas, que reciben nombres de la A a la E, y por las cinasas dependientes de la ciclina. Cada una de estas cinasas tiene inhibidores específicos que pueden bloquear el ciclo mitótico.

69. ¿Se puede inhibir la división celular?

Las células normales mantenidas en cultivo dejan de dividirse como consecuencia de la inhibición por contacto, un mecanismo de control que se activa cuando las células alcanzan una densidad determinada o llegan a los márgenes de la botella o la placa de cultivo. El factor de crecimiento transformante beta (TGF-β) puede detener la división celular actuando sobre las proteínas de control del ciclo celular.

70. ¿Qué son los factores de crecimiento?

Los factores de crecimiento (GF) son polipéptidos producidos por diversas células. La terminología empleada en los distintos factores, que recuerda a una sopa de letras, ha evolucionado a lo largo de los años y resulta bastante confusa. Por ejemplo, inicialmente se pensaba que el factor de crecimiento epidérmico (EGF) actuaba exclusivamente sobre las células epidérmicas, pero ahora se sabe que estimula a las células epiteliales tanto epidérmicas como mucosas, y también a los fibroblastos. El PDGF se aisló inicialmente de las plaquetas, pero hoy se sabe que lo producen otras células. Algunos factores de crecimiento no tienen las letras GF dentro de su nombre (p. ej., el TNF) y muchas interleucinas realizan actividad como GF.

71. ¿Cuáles son las características comunes de los factores de crecimiento implicados en la reparación y regeneración?

Los factores de crecimiento son un grupo heterogéneo de polipéptidos que comparten algunos rasgos comunes:

- **Receptores:** para poder actuar sobre las células, los GF deben hacerlo en receptores celulares. Algunos receptores son ubicuos, mientras que otros sólo se encuentran en algunas células. Por ejemplo, el PDGF actúa sobre numerosas células mesenquimales, mientras que el VEGF sólo lo hace sobre las células endoteliales. Algunos GF actúan sobre el mismo receptor, como el EGF y el TGF-α.
- **Pleiotropismo:** aunque se llaman factores de crecimiento, la mayoría de los GF no sólo estimulan la división celular, sino que también median en otros procesos celulares, como la síntesis y secreción de colágeno, fibronectina y otras proteínas y la migración de las células.
- **Redundancia:** como muchos GF comparten la función de otros GF, la deficiencia de uno de ellos se puede compensar por otro con facilidad. Sin embargo, la deficiencia de un receptor específico es más grave. Por ejemplo, la deficiencia congénita del receptor 3 del factor de crecimiento fibroblástico es responsable del enanismo acondroplásico. Merece la pena recordar que el contacto de la membrana celular con la MEC puede activar estímulos de crecimiento parecidos e imitar la acción de los factores de crecimiento.

72. ¿Cuáles son los componentes de la MEC más importantes que se depositan durante la reparación de las lesiones inflamatorias?

Los componentes extracelulares que se depositan durante la reparación se pueden clasificar en tres categorías: 1) colágenos, 2) proteínas de adherencia y 3) proteoglucanos.

- **Colágenos:** en este grupo se incluyen 19 proteínas fibrilares o no fibrilares descritas. Las más importantes son:
  - **Colágeno de tipo I:** se trata de la proteína estructural más abundante. Es el componente fundamental de los tejidos conjuntivos, tendones y huesos, pero se encuentra en casi todos los órganos. Tiene una estructura en triple hélice, que dota de fuerza y estructura a los tejidos.
  - **Colágeno de tipo III:** esta proteína, que se encuentra en gran cantidad en los órganos friables y los vasos sanguíneos, es también abundante en los tejidos fetales. Es el primer tipo de colágeno que depositan los fibroblastos en la cicatrización o reparación de las heridas.
  - **Colágeno de tipo IV:** este colágeno no fibrilar se encuentra en las membranas basales que separan unos de otros los compartimentos tisulares, en los vasos sanguíneos y en las membranas basales pericelulares que rodean algunas células, como las musculares lisas.
- **Proteínas adhesivas:**
  - **Fibronectina:** esta glucoproteína se liga a otras moléculas y células de la MEC y forma parte del andamiaje, además de actuar como un pegamento que mantiene el tejido unido.
  - **Laminina:** esta glucoproteína es un componente integral de las membranas basales, pero sirve también como sustancia adhesiva en las células musculares lisas y estriadas.
- **Proteoglucanos:** estas moléculas de carga negativa son muy hidrófilas y pueden ligarse al agua en sus cadenas laterales, que se extienden por los espacios intercelulares. Al mismo tiempo, los proteoglucanos actúan como un pegamento intersticial que mantiene unidos otros elementos.

Cicatrización De Las Heridas

73. ¿Qué es el tejido de granulación?

El término *tejido de granulación* fue empleado por los antiguos cirujanos para describir el tejido granular y rojo que llena las heridas que no cicatrizan. Tras la introducción de la microscopia, se descubrió que el tejido de granulación aparece en todas las heridas durante la cicatrización, pero que también se encuentra en la inflamación crónica. Consta de fibroblastos rodeados de abundante MEC, vasos neoformados, macrófagos aislados y algunas otras células inflamatorias.

74. ¿Qué son los angioblastos?

Los angioblastos son células del tejido conjuntivo que forman nuevos vasos sanguíneos. La angiogenesia se estimula por factores de crecimiento que actúan sobre los angioblastos. Varios factores de crecimiento inducen la angiogenesia, aunque los más potentes son el VEGF y el factor de crecimiento básico de los fibroblastos (BFGF).

75. ¿Qué son los miofibroblastos?

Los miofibroblastos tienen propiedades híbridas de fibroblastos y células musculares lisas. Dicho de otro modo, estas células pueden sintetizar colágenos y otras proteínas de la matriz, pero también se pueden contraer. Se encuentran miofibroblastos en el tejido de granulación y son importantes para la contracción de las heridas y la prevención de las dehiscencias.

76. ¿Cuál es el papel de los macrófagos en la cicatrización de las heridas?

▪ **Limpieza de restos:** en los primeros estadios de la cicatrización, los macrófagos fagocitan los restos celulares y ayudan a los neutrófilos a limpiar el campo.

▪ **Reclutamiento de otras células:** los macrófagos reclutan a otras células y son esenciales para que entren fibroblastos y angioblastos en la herida.

▪ **Estimulación de la producción de matriz:** los macrófagos son una importante fuente de factores de crecimiento e interleucinas y estimulan la producción de MEC por los fibroblastos y angioblastos.

▪ **Remodelado de la cicatriz:** los macrófagos secretan colagenasas, estromelisina y otras enzimas líticas que degradan el colágeno y otros componentes de la matriz, de forma que reestructuran todo el campo. Al mismo tiempo, los macrófagos y los fibroblastos secretan los inhibidores de las metaloproteinasas tisulares (TIMP), que contrarrestan la acción de las enzimas líticas, lo que permite conseguir una remodelación regulada de la cicatriz.

77. ¿Cómo se curan las heridas por primera intención?

Las heridas quirúrgicas limpias se curan por primera intención. La herida atraviesa varias fases secuenciales:

- **Hematoma (día 1):** inicialmente, la herida se llena de sangre coagulada y restos celulares. La entrada de neutrófilos, seguida durante el segundo día de la llegada de macrófagos, garantiza la eliminación del material extraño.
- **Inflamación y tejido de granulación precoz (días 2-3):** los macrófagos estimulan el crecimiento de fibroblastos y angioblastos, que empiezan a sintetizar colágeno de tipo III. Las células epidérmicas forman un puente para sellar el defecto.
- **Tejido de granulación totalmente desarrollado (días 4-6):** la neovascularización alcanza el máximo y toda la zona aparece roja y edematosa. Además de los numerosos capilares neoformados, el tejido de granulación contiene numerosos fibroblastos que sintetizan con rapidez moléculas de la MEC.
- **Blanqueamiento (semana 2):** los depósitos de colágeno comprimen y van sustituyendo lentamente a los vasos y reducen el flujo de la herida en curación.
- **Formación de la cicatriz:** los macrófagos se vuelven menos prominentes. En las siguientes semanas, el tejido de granulación se va sustituyendo de forma gradual por cicatriz fibrosa. Durante este período, el colágeno de tipo III se sustituye por colágeno de tipo I lentamente y la herida adquiere resistencia tensa. Al final del tercer mes, el tejido tiene un 80% de su resistencia original.
- **Remodelado de la cicatriz:** este proceso puede tardar varios meses, durante los cuales el tejido va adquiriendo incluso más resistencia tensa.

78. ¿Qué heridas se curan por segunda intención?

Las heridas amplias con solución de continuidad y las que se infectan o contienen cuerpos extraños se curan por segunda intención.

79. ¿Existen diferencias en el proceso de cicatrización entre las heridas que se curan por primera o segunda intención?

El proceso básico de cicatrización es el mismo en todas las heridas. A diferencia de las heridas quirúrgicas limpias que se curan por primera intención, las heridas que se curan por segunda intención:

- Tardan más en cerrarse porque los márgenes están alejados.
- Muestran una reacción inflamatoria más prominente en la herida y alrededor de ella.
- Contienen un tejido de granulación más abundante dentro del defecto tisular.

80. ¿Qué es la contracción de la herida?

La reducción de tamaño de las heridas que se curan por segunda intención se llama *contracción de la herida*. Se produce como consecuencia de la acción de los miofibroblastos en el tejido de granulación.

81. ¿Cuál es la causa más frecuente de retraso en la cicatrización de las heridas?

La causa más frecuente de retraso en la cicatrización de las heridas es la infección. También pueden intervenir otras causas, como los cuerpos extraños en la herida, factores mecánicos, deficiencias nutricionales (deficiencia de proteínas o vitamina C) o un exceso de corticoides.

82. ¿Qué es una dehiscencia de la herida?

Dehiscencia (del latín, «separar») es la apertura de una herida cicatrizada o parcialmente cicatrizada con separación de los bordes. Suele ser secundaria a factores mecánicos, aunque también puede deberse a una infección o a una necrosis isquémica de los márgenes suturados.

83. ¿Qué es un queloide?

Los queloides son cicatrices hiperplásicas constituidas por haces de colágeno en la dermis depositados de forma irregular. Pueden aparecer como masas que protruyen más allá de los límites de la lesión original.

84. ¿Qué significa el término caro luxurians?

El tejido de granulación exuberante que impide que la herida se cierre o reepitelice bien se ha llamado de forma histórica *caro luxurians*. En general se tiene que extirpar con bisturí eléctrico para que la herida se cure.

85. ¿Qué son las contracturas?

Las contracturas son deformidades de las extremidades secundarias a las cicatrices irregulares que se forman sobre las articulaciones. Estas cicatrices, que suelen deberse a quemaduras extensas, limitan la movilidad articular y por lo general no se consigue extender por completo la región afectada de la extremidad.

Páginas En Internet

1. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed
2. http://www-medlib.med.utah.edu/WebPath/webpath.html#MENU
3. http://vlib.org/Science/Cell_Biology/cell_adhesion_ecm.shtml
4. http://www.pathguy.com/lectures/inflamma.htm

Bibliografía

1. Akdis, C.A.; Blaser, K., Histamine in the immune regulation of allergic inflammation, *J Allergy Clin Immunol* **112** (2003) 15–22.
2. Alisjahbana, B.; Netea, M.G.; van der Meer, J.W., Pro-inflammatory cytokine response in acute infection, *Adv Exp Med Biol* **531** (2003) 229–240.
3. Hantash, B.M.; Zhao, L.; Knowles, J.A.; Lorenz, H.P., Adult and fetal wound healing, *Front Biosci* **13** (2008) 51–56.
4. Hinz, B.; Phan, S.H.; Thannickal, V.J.; *et al.*, The myofibroblast: one function, multiple origins, *Am J Pathol* **170** (2007) 1807–1816.
5. James, D.G., A clinicopathologic classification of granulomatous disorders, *Postgrad Med* **76** (2000) 457–465.
6. Kobayashi, Y., The role of chemokines in neutrophil biology, *Front Biosci* **3** (2008) 2400–2407.
7. Peters-Golden, M.; Henderson Jr, W.R., Leukotrienes, *N Engl J Med* **357** (2007) 1841–1854.
8. Pober, J.S.; Sessa, W.C., Evolving functions of endothelial cells in inflammation, *Nat Rev Immunol* **7** (2007) 803–815.

Capítulo 3. Trastornos Hemodinámicos

Ivan Damjanov, MD, PhD

Edema

1. ¿Cómo se distribuye el agua corporal?

El agua corporal se divide en dos compartimentos:

- Intracelular, que supone dos tercios del volumen total de líquido corporal.
- Extracelular, que corresponde a un tercio del volumen de líquido corporal. El compartimento extracelular se divide a su vez en un compartimento intersticial, que representa un 75% del líquido extracelular, y un compartimento intravascular, que contiene un 25% del líquido extracelular.

2. ¿Qué es el edema?

El edema es la acumulación de líquido en los espacios intersticiales y las cavidades corporales.

3. ¿Cómo se clasifica el edema según la distribución del líquido?

El edema puede ser localizado o generalizado.

- **Edema localizado:** suelen afectar a un órgano o a una parte del cuerpo. Ejemplos con repercusión clínica de edema localizado son el edema cerebral y pulmonar o la acumulación de líquido en la cavidad torácica (hidrotórax) o abdominal (ascitis).
- **Edema generalizado:** cuando el edema afecta a todo el cuerpo se denomina anasarca.

Puntos Clave: Edema ☑

1. El edema es la acumulación de líquido en los tejidos o cavidades corporales causada por mecanismos relacionados con el flujo de sangre, la composición del plasma, la pared vascular y el tejido adyacente.
2. Los trasudados se distinguen de los exudados en varios aspectos, como su patogenia y sus propiedades físicas y químicas.
3. Es importante comprender la patogenia del edema en distintos órganos para comprender los síntomas y el tratamiento de estas enfermedades.

4. ¿Cómo se clasifican los distintos tipos de edema según su patogenia?

Los mecanismos principales de formación de edema son:

- Aumento de la presión intravascular (hidrostática).
- Aumento de la permeabilidad de la pared vascular.
- Reducción de la presión oncótica del plasma.
- Retención renal de sodio.
- Obstrucción del flujo linfático.

5. ¿Qué es el edema hidrostático?

El edema hidrostático se produce por un aumento de la presión intravascular secundario a:

- **Alteración del retorno venoso:** el aumento de la presión venosa central secundario a una insuficiencia cardíaca causa edema generalizado, que resulta más evidente en las extremidades inferiores. La obstrucción de las venas por trombos puede ocasionar edema localizado (p. ej., edema de la pierna en la trombosis de las venas poplíteas).
- **Aumento del flujo de sangre arterial:** la dilatación arterial por calor o inflamación puede causar o contribuir al desarrollo del edema.

6. ¿Cuáles son las causas frecuentes del aumento de la permeabilidad vascular responsable del edema?

La causa más frecuente de aumento de la permeabilidad vascular es la inflamación. El edema inflamatorio se debe a la acción de ciertos mediadores, como la histamina, los fragmentos del complemento (C3a y C5a), la bradicinina, el factor activador de las plaquetas (PAF) y los leucotrienos.

7. ¿Qué es el edema oncótico?

La presión oncótica del plasma se mantiene principalmente por la albúmina. Una concentración reducida de albúmina en el plasma (hipoalbuminemia) se puede relacionar con:

- **Menor síntesis de proteínas:** la mayor parte de las proteínas se sintetizan en el hígado. La hipoalbuminemia, que aparece en las hepatopatías terminales, es la causa más importante de edema generalizado por una menor síntesis de proteínas en las hepatopatías crónicas.
- **Aumento de la pérdida de proteínas:** la pérdida de proteínas se puede producir a nivel renal en el síndrome nefrótico o por las heces en la enteropatía con pérdida de proteínas.
- **Ingesta inadecuada de proteínas:** una dieta pobre en proteínas, como se describe en el kwashiorkor, un cuadro de malnutrición que afecta a niños africanos que reciben una dieta con deficiencia de proteínas, puede ser origen de un edema generalizado.

8. ¿Cómo ocasiona la retención de sodio el edema?

La retención de sodio tiene un papel esencial en la patogenia del edema cardíaco. La insuficiencia cardíaca se asocia a una menor perfusión renal, lo que estimula la secreción de renina en el aparato yuxtaglomerular. La renina activa el sistema de la angiotensina, con aumento de la secreción de aldosterona en la corteza suprarrenal. La aldosterona actúa sobre los túbulos contorneados distales renales y estimula la retención de sodio en los mismos. Esta retención de sodio se asocia a la retención de agua, con aumento del volumen intravascular, y esto aumenta la presión hidrostática y ocasiona el edema hidrostático.

9. ¿Qué es el linfedema?

El linfedema se debe a la obstrucción de los linfáticos y a una alteración de la eliminación de la linfa de los espacios intersticiales. Suele tratarse de una forma localizada de edema que afecta a partes del organismo, como sucede en:

- La *elefantiasis,* término empleado para aludir al edema masivo de los miembros inferiores por la obstrucción de los ganglios linfáticos inguinales en la filariasis.
- El edema del brazo, que aparece tras la disección quirúrgica de los ganglios linfáticos axilares afectados por un carcinoma de mama; esta cirugía puede alterar el flujo normal de la linfa.

10. ¿Qué diferencia un trasudado de un exudado?

El trasudado es un ultrafiltrado de plasma que contiene pocas células o ninguna y que no contiene proteínas plasmáticas grandes, como el fibrinógeno. El trasudado se debe a un aumento de la presión hidrostática o a una reducción de la presión oncótica. Por otro lado, el exudado es un signo de inflamación y suele producirse como consecuencia del aumento de la permeabilidad vascular. Los cambios vasculares permiten la diapedesis de los leucocitos y el paso de las proteínas de alto peso molecular del plasma al intersticio. En consecuencia, el trasudado se parece al suero, mientras que el exudado recuerda a un plasma rico en células. Los trasudados no se coagulan, algo que sí les sucede a los exudados. Las principales diferencias entre trasudados y exudados se resumen en la tabla 2-1.

11. ¿Qué es el edema con fóvea?

El *edema con fóvea* es un término clínico que se emplea para denominar el edema subcutáneo de las piernas que se desarrolla en los pacientes con insuficiencia cardíaca. El término fóvea se refiere al «hueco» que se produce en la piel al presionar en la zona pretibial.

12. ¿Cuál es la patogenia del edema de pulmón?

El edema pulmonar se suele deber a un aumento de la presión venosa pulmonar secundario a una insuficiencia cardíaca izquierda. En el síndrome de dificultad respiratoria del adulto, el shock o las infecciones (neumonía), el edema pulmonar se produce por un aumento de la permeabilidad de los capilares pulmonares. El edema pulmonar se puede encontrar también en el caso de existir edema generalizado secundario a una hipoalbuminemia en las hepatopatías terminales o el síndrome nefrótico.

13. ¿Cuál es la patogenia de la ascitis en la cirrosis?

La ascitis, que es una manifestación frecuente en la cirrosis (hepatopatía terminal), corresponde a un trasudado que se desarrolla por:

- **Hipoalbuminemia:** que se debe a una menor síntesis de albúmina en un hígado lesionado.
- **Hipertensión portal:** que se debe a la dificultad para el flujo de sangre a través de un hígado fibrótico.
- **Alteraciones del drenaje linfático:** en condiciones normales, por el hígado circula un litro de linfa o más y en la cirrosis se produce una derivación de este flujo linfático, de forma que la linfa no se drena hacia los linfáticos principales, sino que entra en la cavidad abdominal.
- **Aumento de la retención de sodio y agua:** los riñones retienen agua y sal por un hiperaldosteronismo compensador. Cuando se empieza a acumular líquido en la cavidad abdominal, se reduce el agua del compartimento intravascular y esto es una señal activadora del sistema renina-angiotensina. En último término esto produce un hiperaldosteronismo secundario con retención renal de sodio y agua.

14. ¿Cuáles son las causas del edema cerebral?

La mayor parte de las lesiones encefálicas agudas y muchas de las lesiones crónicas pueden cursar con edema cerebral. El edema cerebral suele acompañar a:

- Infecciones (encefalitis o meningitis).
- Infartos y hemorragias cerebrales.
- Traumatismos craneales o encefálicos.
- Tumores cerebrales.

Hiperemia Y Congestión

15. ¿Cuál es la diferencia entre hiperemia activa y congestión?

En la hiperemia, que es un proceso activo, el aumento de aflujo de sangre hacia los tejidos se debe a la dilatación de las arteriolas. Este proceso suele asociarse a inflamación. Los estímulos adrenérgicos provocan la dilatación de las arteriolas de la cara cuando la persona se pone roja. El aumento del flujo de sangre a través de los músculos durante el ejercicio es otro ejemplo de hiperemia activa.

La congestión, también llamada hiperemia pasiva, se debe a la estasis de la sangre en los capilares en relación con la dificultad para el flujo de sangre por el extremo venoso. La obstrucción de las venas por trombos o la presión retrógrada causada por una insuficiencia cardíaca suele asociarse a congestión.

16. ¿Qué color tienen los tejidos hiperémicos y congestionados?

Los tejidos hiperémicos contienen una mayor cantidad de sangre oxigenada, por lo que se ven de color rojo brillante. Por el contrario, los tejidos congestivos contienen una mayor cantidad de sangre venosa desoxigenada y muestran un aspecto rojo oscuro o azulado. Los tejidos hiperémicos están calientes, a diferencia de los tejidos congestivos, que están fríos y húmedos.

Puntos Clave: Hiperemia Y Congestión ☑

1. La hiperemia es un proceso activo que cursa con dilatación de las arteriolas, mientras que la congestión es una estasis pasiva de la sangre en las venas.
2. La hiperemia y la congestión se producen en circunstancias distintas y sus implicaciones clínicas también son diferentes.

17. ¿En qué se diferencia la congestión aguda de la congestión pasiva crónica?

En la congestión aguda la sangre queda dentro de las venas y los capilares dilatados. Esta acumulación de sangre puede no tener graves consecuencias, pero si se produce con rapidez, la hipoxia y la compresión mecánica de los tejidos que rodean a los vasos dilatados pueden causar necrosis. En la congestión pasiva crónica se produce siempre isquemia con pérdida de las células parenquimatosas, que en general se sustituyen por fibrosis.

18. ¿Cómo afecta la congestión al hígado?

La congestión aguda provoca una estasis centrolobulillar de la sangre, que llena la vena central y los sinusoides que la rodean. Si la congestión se desarrolla de forma súbita y el hígado retiene una gran cantidad de sangre, los hepatocitos centrolobulillares se necrosarán. En la congestión pasiva crónica los hepatocitos que mueren se sustituyen por tejido fibroso. La superficie de corte del hígado en estos casos recuerda a la nuez moscada. La fibrosis puede evolucionar y el hígado en nuez moscada se acaba convirtiendo en una cirrosis cardíaca.

19. ¿Cómo se afectan los pulmones por la congestión pasiva crónica?

La congestión pasiva crónica pulmonar es una consecuencia típica de la insuficiencia cardíaca izquierda. Se asocia a la extravasación de eritrocitos hacia los espacios alveolares. Estos hematíes degeneran y son captados por los macrófagos, que se expectoran como «células de la insuficiencia cardíaca». Los macrófagos también penetran en los espacios intersticiales, donde pueden morir o estimular la producción de colágeno por los fibroblastos. En la autopsia y la exploración macroscópica, estos pulmones se ven pardo-rojizos por la hemosiderina y fibróticos por el depósito de colágeno. El término técnico empleado para definir estos cambios es induración parda de los pulmones.

20. ¿Cómo se afectan las piernas por la congestión pasiva crónica?

La estasis prolongada de la sangre provoca la dilatación de las venas (venas varicosas) y los capilares. Los hematíes se extravasan de los capilares y mueren en los tejidos intersticiales subcutáneos. La hemosiderina formada a partir de la hemoglobina justifica la coloración parda de la piel. La isquemia crónica de la piel dificulta la cicatrización de los pequeños traumatismos menores y se forman úlceras. Este tipo de úlceras por estasis se curan lentamente o no lo hacen en absoluto.

Hemorragia

21. ¿Qué es una hemorragia?

La hemorragia (sangrado) es la salida de sangre de los vasos o el corazón. Las hemorragias se pueden clasificar según su lugar de origen:

- **Cardíacas:** se suelen deber a heridas penetrantes o a una rotura de un ventrículo como consecuencia de un infarto de miocardio.
- **Arteriales:** se suelen deber a un traumatismo o a una rotura de un aneurisma.
- **Capilares:** se suelen deber a traumatismos o cirugía, pero también se describen en otras enfermedades caracterizadas por debilidad de las paredes vasculares (p. ej., síndrome de Ehlers-Danlos y deficiencia de vitamina C) o en los trastornos plaquetarios (p. ej., púrpura trombocitopénica idiopática).
- **Venosas:** se suelen deber a traumatismos o cirugías.

22. ¿Cuáles son las diferencias entre petequias, púrpura y equimosis?

Estos tres términos aluden a hemorragias en la piel y las mucosas. Las hemorragias puntiformes menores de 1 mm se llaman petequias, las que miden entre 1 mm y 1 cm se llaman púrpuras y las que superan 1 cm se conocen como equimosis. Esta clasificación es arbitraria y sólo ha persistido por tradición. Obsérvese que las petequias suelen confluir y se convierten en púrpuras o equimosis. Para complicar el tema, también se utiliza el término *púrpura* para diversos procesos patológicos caracterizados por hemorragias cutáneas dispersas (p. ej., púrpura trombocitopénica trombótica y púrpura de Schönlein-Henoch).

Puntos Clave: Hemorragia ☑

1. Los síntomas clínicos dependen del origen de la hemorragia.
2. Para las diversas formas de hemorragia se emplean términos clinicopatológicos específicos.

23. ¿Qué color tiene un hematoma?

El hematoma es una acumulación macroscópicamente visible de sangre extravasada dentro de un tejido. Al principio es rojo, y después, cuando la sangre pierde el oxígeno, se vuelve rojo oscuro o azulado. Cuando los hematíes se degradan, se forma biliverdina y el hematoma adquiere un tono verdoso. La bilirrubina formada luego le da un tono amarillento. Después, los restos de los hematíes se pueden reabsorber y el tejido recupera su color normal o la porción férrica del pigmento hemo es captada por los macrófagos y degradada a hemosiderina, que es el pigmento responsable del color pardo de los tejidos.

24. ¿Cómo se denominan las hemorragias en las cavidades corporales?

Las hemorragias pueden afectar a cualquier cavidad corporal preexistente. Estas hemorragias se nombran combinando los prefijos *hem* o *hemato* (del griego *haima,* «sangre») y el sitio anatómico afectado. La mayor parte de los términos resultan, por ello, evidentes. Por ejemplo, algunos términos como *hemopericardio, hemotórax* y *hemartrosis* se comprenden con facilidad y corresponden al sangrado en los espacios pericárdico, pleural o intraarticular, respectivamente. Otros términos no son tan intuitivos. Por ejemplo, la *hematocefalia* alude a la acumulación de sangre dentro de los ventrículos cerebrales. Y el *hematocolpos* implica acumulación de sangre en la vagina cerrada por un himen no perforado.

25. ¿Qué es la hematuria?

La hematuria es la presencia de sangre en la orina. Se puede clasificar en microscópica (es decir, sólo detectable mediante el estudio microscópico de la orina) o macroscópica si resulta visible a simple vista. La hematuria puede ser un signo de enfermedad renal o de la vía urinaria.

26. ¿Qué es la hematemesis?

La hematemesis es vomitar sangre. Suele ser un signo de hemorragia esofágica y gástrica. Las causas frecuentes de hematemesis son la rotura de varices esofágicas y las úlceras pépticas gástricas o duodenales.

27. ¿Qué es una hematoquecia?

La hematoquecia es una hemorragia por el recto y suele deberse a enfermedades del intestino grueso.

28. ¿Qué son las melenas?

Las melenas o sangre negra con forma de «posos de café» en las heces son un signo de hemorragia digestiva alta. Esta sangre está digerida de forma parcial por el ácido clorhídrico del jugo gástrico y se transforma en un pigmento negro llamado hemateína. Este pigmento no se digiere en los intestinos y se elimina con las heces.

29. ¿Qué diferencia una epistaxis de una hemoptisis?

La epistaxis es una hemorragia de la nariz, mientras que la hemoptisis es un sangrado pulmonar; literalmente significa «escupir sangre».

30. ¿Qué diferencia una menorragia de una metrorragia?

La menorragia es una hemorragia menstrual intensa. La metrorragia se produce en cualquier momento sin relación con el sangrado menstrual. Se emplea el término menometrorragia para un sangrado menstrual intenso que no se interrumpe en unos días.

31. ¿Cómo se relaciona la hemostasia con la trombosis?

Ambos procesos se basan en la coagulación de la sangre. El término hemostasia («detención de la hemorragia») es el proceso fisiológico diseñado para detener el sangrado de los vasos rotos. La trombosis es una forma patológica de coagulación de la sangre circulante dentro de unos espacios vasculares intactos.

32. ¿Cuáles son los principales componentes del proceso hemostático?

La hemostasia y la trombosis dependen ambas de la interacción de numerosos componentes, que se pueden clasificar como relacionados con:

- Pared vascular.
- Plaquetas.
- Proteínas de la coagulación del plasma.

Puntos Clave: Hemostasia Y Trombosis ☑

1. La trombosis, como su equivalente normal, la hemostasia, depende de la interacción entre la pared vascular, las plaquetas y los factores de la coagulación del plasma.
2. La cascada de la coagulación incluye tres partes: vía intrínseca, vía extrínseca y vía común.
3. Los factores que predisponen a la trombosis se encuentran en la pared vascular o la sangre o pueden estar relacionados con una alteración del flujo de la sangre (la denominada tríada de Virchow).
4. Los trombos se pueden resolver o cambiar y producen diversos cambios patológicos secundarios.

33. ¿Cómo influye el endotelio vascular sobre la coagulación de la sangre?

Las células endoteliales tienen propiedades procoagulantes y anticoagulantes y, según las necesidades corporales, pueden inducir o inhibir la coagulación de la sangre.

34. ¿Cómo impide el endotelio la coagulación de la sangre?

Entre las funciones anticoagulantes de las células endoteliales se incluyen éstas:

- **Inhibición de la agregación plaquetaria:** las células endoteliales secretan prostaciclina (PGI2) y óxido nítrico (NO), que dilatan los vasos sanguíneos y de este modo aumentan el flujo de sangre y reducen la posibilidad de que las plaquetas se adhieran a la pared vascular. La prostaciclina inhibe también de forma directa la agregación de las plaquetas.
- **Inhibición de la actividad antitrombínica plaquetaria:** se debe principalmente a la trombomodulina, que captura la trombina y la envía para su degradación por la proteína C anticoagulante.
- **Fibrinólisis:** el endotelio secreta el activador del plasminógeno, que genera plasmina a partir del plasma. La plasmina lisa la fibrina e impide el crecimiento del coágulo.

35. ¿Cómo estimula el endotelio la coagulación de la sangre?

Las células endoteliales estimulan la coagulación de la sangre por varios mecanismos, que a su vez son contrarrestados por fuerzas que se oponen a la coagulación. Entre los mecanismos procoagulantes se incluyen la liberación de:

- **Factordevon Willebrand de los gránulos de Weibel-Palade en el citoplasma de las células endoteliales:** este factor media la unión de las plaquetas a las superficies y sirve también como transportador del factor VIII de la coagulación.
- **Tromboplastina (factor tisular, F III):** induce la vía extrínseca de la cascada de la coagulación.
- **Inhibidores del activador del plasminógeno (PAI).**

36. ¿Cuáles son los componentes esenciales de las plaquetas?

Las plaquetas proceden de la fragmentación del citoplasma de los megacariocitos. Las plaquetas tienen los siguientes componentes, que resultan esenciales para su participación en la hemostasia y la trombosis:

- **Gránulos (gránulos alfa y delta o cuerpos densos):** estos gránulos contienen una serie de sustancias preparadas con actividad biológica, como factores de la coagulación, como el fibrinógeno, mediadores de la inflamación, como la histamina, y factores de crecimiento, como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF).
- **Citoesqueleto:** está constituido por filamentos de tubulina, actina y miosina, que permiten una rápida salida de los gránulos del citoplasma. Los microfilamentos y los microtúbulos intervienen en el cambio de forma de las plaquetas y son responsables de la «retracción del coágulo».
- **Moléculas de adhesión y receptores:** estas glucoproteínas se expresan en la membrana celular de las plaquetas activadas, permitiendo que se adhieran al fibrinógeno y al factor de von Willebrand y también entre ellas.
- **Fosfolípidos:** estos componentes celulares (p. ej., factor plaquetario 3) actúan junto con el calcio almacenado en los gránulos densos como cofactores de la cascada de la coagulación.

37. ¿Qué sucede tras la activación de las plaquetas?

La activación de las plaquetas se sigue de cuatro fases para la formación del coágulo. Estas fases, que se solapan parcialmente entre ellas, son:

- Adhesión de las plaquetas a la superficie de la pared vascular.
- Liberación de los mediadores químicos almacenados en los gránulos.
- Agregación con otras plaquetas para formar el tapón hemostático primario.
- Contracción y formación del tapón hemostático secundario constituido por plaquetas y fibrina firmemente agregadas.

38. ¿Cuál es el papel de las proteínas de la coagulación en la hemostasia y la trombosis?

Los factores de la coagulación son un grupo de proteínas plasmáticas que se activan mediante la acción de una sobre otra en una secuencia llamada vía extrínseca e intrínseca. Estas proteínas condicionan la activación de la trombina, que juega un papel fundamental en la polimerización del fibrinógeno en fibrina. La fibrina formada al final de la cascada de la coagulación forma un esqueleto en forma de red para el coágulo y también sirve como pegamento que mantiene unidas las plaquetas y otros elementos del coágulo. La deficiencia de los factores de la coagulación provoca trastornos hemorrágicos.

39. ¿Cuál es la diferencia entre la vía intrínseca y extrínseca de la coagulación?

La vía intrínseca se llama así porque se puede activar introduciendo sangre en un tubo de ensayo sin necesidad de añadir ningún material extrínseco. La cascada de la coagulación se activa mediante la unión del factor Hageman (F XII) a un cristal que tiene carga negativa. La vía extrínseca se activa añadiendo el factor tisular, que activa el factor VII.

La activación del factor X mediante la vía intrínseca implica a los factores XII, XI, VIII y IX.

40. ¿Cómo se activa la coagulación in vivo?

La vía intrínseca se activa al exponer la sangre al colágeno, a las membranas basales denudadas de células endoteliales o a las paredes vasculares rotas. Se puede activar por las proteínas plasmáticas, como la precalicreína y las plaquetas. La vía extrínseca se activa por el factor tisular (es decir, una serie de tromboplastinas liberadas en los tejidos lesionados).

41. ¿Qué acontecimientos suceden en la vía común de la cascada de la coagulación?

- Las vías intrínseca y extrínseca convergen, activando el factor X.
- El factor X activado interacciona con el factor V, el factor plaquetario 3 y el calcio para crear el complejo protrombínico.
- Este complejo protrombínico separa una parte de la molécula de protrombina y da lugar a la formación de la trombina con actividad enzimática.
- La trombina es una enzima que degrada el fibrinógeno en monómeros de fibrina y en los fibrinopéptidos A y B.
- Bajo la influencia del factor XIII, los monómeros de fibrina se polimerizan en hebras de fibrina insolubles.

42. ¿Qué factores de la coagulación dependen de la vitamina K?

Los factores II (protrombina), VII, IX y X, que son proteínas sintetizadas en el hígado, no pueden participar en la cascada de la coagulación ni interaccionar con el calcio y el factor plaquetario 3 a no ser que se carboxilen en presencia de la vitamina K. Las proteínas anticoagulantes C y S también dependen de la vitamina K.

43. ¿Cuáles son los principales anticoagulantes naturales?

▪ **Antitrombinas:** estos inhibidores tipo serina proteasa bloquean la acción de la trombina y de otras serina proteasas (factores activados IX, X, XI y XII).

▪ **Proteínas C y S:** estas proteínas inhiben los factores VIII y V, de forma que bloquean las vías intrínseca y extrínseca.

▪ **Plasmina:** se forma a partir del plasminógeno; actúa sobre la fibrina y la convierte en productos de degradación de la fibrina D, E, X e Y.

44. ¿Es la heparina un anticoagulante importante?

La heparina es un potente fármaco anticoagulante, que se utiliza mucho en los trastornos de la coagulación. Se combina con la antitrombina III para formar un complejo que inhibe la acción de la trombina. La heparina se almacena en los gránulos de mastocitos y basófilos y se puede liberar durante la desgranulación de estas células. Sin embargo, no está presente en condiciones normales en el plasma circulante. Las células endoteliales expresan en sus superficies moléculas de tipo heparina que se ligan a la antitrombina III y muestran la misma actividad anticoagulante que la heparina.

Trombosis

45. ¿Qué es la trombosis?

La trombosis es un proceso patológico caracterizado por la formación de coágulos intravasculares en una persona viva. Los coágulos que se forman en la sangre circulante de los vasos o las cámaras cardíacas se llaman trombos. Los coágulos post mórtem o formados en un tubo de ensayo no se llaman trombos.

46. ¿Qué es la tríada de Virchow?

En 1845 Rudolf Virchow, el famoso anatomopatólogo alemán, sugirió que tres factores inducen la trombosis:

- Cambios en la pared vascular.
- Cambios del flujo de la sangre.
- Cambios en la composición de la sangre.

47. ¿Por qué queda predispuesta la pared vascular a la trombosis?

Existen dos motivos fundamentales:

- Las células endoteliales dañadas producen o liberan sustancias procoagulantes (p. ej., tromboplastina, factor de von Willebrand, PAF e inhibidor del activador del plasminógeno), mientras que la producción de sustancias anticoagulantes (p. ej., trombomodulina, antitrombina III, NO y activador del plasminógeno) se reduce.
- La pérdida de células endoteliales expone la membrana basal o el colágeno de la pared de los vasos y permite que se unan plaquetas a estas estructuras. La unión de las plaquetas a estas superficies, mediada por el factor de von Willebrand, provoca la formación de agregados de plaquetas, lo que inicia la formación de trombos.

48. ¿Cuáles son las causas más frecuentes e importantes de lesiones endoteliales o los acontecimientos que inician la trombosis?

- Lesión hemodinámica (p. ej., secundaria a hipertensión arterial).
- Aterosclerosis.
- Infección (p. ej., tromboflebitis).
- Enfermedades autoinmunitarias (p. ej., panarteritis nudosa).
- Trastornos metabólicos (p. ej., hiperlipidemia y homocistinemia).
- Traumatismos o cirugías.

49. ¿Qué cambios en el flujo de la sangre predisponen a la trombosis?

Dos cambios fundamentales en el flujo de la sangre predisponen a la trombosis:

- Estasis, que suele producirse en venas dilatadas.
- Flujo turbulento, que se encuentra en las cámaras cardíacas dilatadas de forma patológica y que no se contraen de forma regular (p. ej., fibrilación auricular) o en aneurismas arteriales.

50. ¿Cómo inducen los cambios hemodinámicos la trombosis?

Las alteraciones del flujo pueden producir lesiones en las células endoteliales o aumentar la coagulabilidad de la sangre. Varios mecanismos pueden influir:

- El flujo turbulento puede causar lesiones mecánicas en las células endoteliales.
- El flujo turbulento o la estasis pueden activar las células endoteliales y estimular en ellas la secreción de sustancias procoagulantes, que predominan sobre las anticoagulantes.
- La estasis o el flujo turbulento pueden poner a las plaquetas y leucocitos en contacto con las células endoteliales e inducir su unión.
- La estasis puede reducir el flujo de sangre reciente que contiene anticoagulantes naturales.
- La estasis puede retrasar la eliminación de pequeños agregados plaquetarios que deberían alejarse flotando en la circulación normal y esto permitiría que se formase un trombo.

51. ¿Cuáles son las causas más frecuentes de los cambios hemodinámicos que inducen la trombosis?

▪ La trombosis venosa suele ser una complicación de las varices venosas.

▪ Los trombos arteriales se desarrollan en los aneurismas aórticos y en placas de aterosclerosis ulceradas.

▪ Los trombos cardíacos se producen en corazones con una contracción irregular (p. ej., fibrilación auricular), en zonas de endocardio lesionado (p. ej., trombos murales sobre un infarto de miocardio) y en válvulas cardíacas infectadas (p. ej., endocarditis bacteriana).

52. ¿Cómo contribuye a la trombosis un cambio en la composición de la sangre?

El aumento de concentración de los factores procoagulantes o la menor concentración de anticoagulantes naturales determinan una hipercoagulabilidad de la sangre. Estos cuadros de hipercoagulabilidad se clasifican en dos grandes grupos:

- **Cuadros de hipercoagulabilidad hereditarios:** entre estas enfermedades genéticas (llamadas también trombofilias) se incluyen la deficiencia congénita de antitrombina III, proteína C o proteína S y la mutación del gen que codifica el factor V (denominado factor V Leiden). Un 5-10% de todas las personas tiene algún defecto genético que predispone a sufrir trombosis.
- **Cuadros de hipercoagulabilidad adquiridos:** el aumento de la coagulabilidad de la sangre se puede producir en muchos procesos. Por ejemplo, las lesiones tisulares provocan un aumento de la liberación de tromboplastina y otros factores procoagulantes. Las células tumorales pueden acceder a la circulación e iniciar la trombosis y las bacterias y otros patógenos pueden conseguir este mismo efecto. En las infecciones crónicas, el hígado puede aumentar la producción de fibrinógeno (uno de los llamados reactantes de fase aguda) y reducir la producción de anticoagulantes. Es frecuente encontrar una coagulación intravascular diseminada (CID) en muchos tipos de shock . Se encuentra una mayor tendencia a la trombosis en los pacientes obesos y en fumadores, aunque se ignora la patogenia exacta de estos cuadros de hipercoagulabilidad.

53. ¿Cómo producen la trombosis los mecanismos inmunitarios?

En muchas enfermedades inmunitarias se forman trombos. También se pueden desarrollar como respuesta frente a antígenos exógenos:

- **Poliarteritis nudosa:** esta reacción de hipersensibilidad de tipo III se caracteriza por necrosis fibrinoide de la pared de arterias pequeñas y medianas. En estas lesiones inflamatorias se forman con facilidad trombos por la acumulación local de tromboplastina de los tejidos lesionados y otras sustancias procoagulantes liberadas en las células inflamatorias.
- **Lupus eritematoso sistémico (LES):** esta reacción de hipersensibilidad de tipo III hace que se depositen inmunocomplejos en muchos sitios. Entre otros, se producen lesiones en los glomérulos, donde con frecuencia hay microtrombos. La endocarditis de Libman-Sacks, que es una característica frecuente del LES, debuta con trombos en la válvula mitral. Estos trombos se acumulan en las lesiones endocárdicas causadas por mecanismos inmunitarios.
- **Anticuerpos frente a los antifosfolípidos:** estos anticuerpos, que representan un hallazgo frecuente en diversos procesos clínicos (p. ej., ictus e infartos), se pueden detectar por su reactividad con la cardiolipina, un antígeno de tipo fosfolípido empleado en la reacción de Wasserman para la sífilis. Estos anticuerpos se ligan a los fosfolípidos de las plaquetas (PF3) e inducen la formación de trombos.
- **Trombocitopenia inducida por heparina:** este tipo de trombocitopenia se produce en un 5% de los pacientes que reciben tratamiento durante mucho tiempo con heparina para evitar la hipercoagulabilidad de su sangre. Parece que la heparina exógena induce la formación de anticuerpos que se ligan al complejo factor 4 plaquetario-heparina y destruyen las plaquetas. Estos anticuerpos muestran reactividad cruzada con sustancias parecidas a la heparina de las células endoteliales, por lo que inducen lesiones endoteliales y fomentan la trombosis.

54. ¿Cuáles son los principales cuadros clínicos que se complican con trombosis?

- **Trombosis venosa profunda (TVP):** llamada también flebotrombosis, suele afectar a las venas profundas de las piernas. Es la forma de trombosis diagnosticada en clínica más frecuente. La TVP se puede relacionar con la presencia de varices en las venas de las pantorrillas, aunque en general no se encuentra una causa evidente.
- **Inmovilización y reposo prolongado:** yacer en la cama o estar mucho tiempo sentado en un avión predispone a la trombosis.
- **Lesiones tisulares:** los procesos que determinan una destrucción masiva de tejidos, como los aplastamientos, las quemaduras o las cirugías, se suelen complicar con trombosis. El reposo prolongado en cama tras este tipo de incidentes puede determinar estasis de la sangre y aumentar el riesgo de trombosis.
- **Embarazo y complicaciones obstétricas:** en general, el embarazo predispone a la trombosis. El riesgo también aumenta con los anticonceptivos orales y los corticoides.
- **Trastornos circulatorios:** los principales trastornos circulatorios, como el infarto de miocardio y el ictus, son otros factores de riesgo importantes.
- **Tumores:** la trombosis se relaciona con la liberación de tromboplastina, que induce la coagulación.

Las causas de trombosis más frecuentes se recogen en esta regla mnemotécnica inglesa (THROMBI, por trombos):

Tejidos lesionados (traumatismos, fracturas, quemaduras y cirugía).

Hereditarias (factor V Leiden, deficiencia de antitrombina y de proteínas C o S).

Reposo (reposo en cama prolongado tras cirugía o en ancianos).

Obstetricia (embarazo normal, eclampsia y desprendimiento de la placenta).

Malignidades (neoplasias).

Sangre *(**B**lood)* con flujo alterado (venas varicosas, infarto de miocardio, aneurismas e ictus).

Inmunidad alterada (LES, anticuerpos frente a los antifosfolípidos y poliarteritis nudosa).

Morfología De Los Trombos

55. ¿Cuáles son las características macroscópicas de los trombos?

Los trombos grandes que se forman en las venas, las arterias y el corazón de una persona viva muestran características típicas que los diferencian de los coágulos post mórtem:

- **Línea de Zahn:** los trombos se forman por depósito de plaquetas y fibrina, que forman una capa blanca. Los hematíes se depositan sobre esta capa y dan lugar a una capa roja sobre la cual se deposita otra nueva de plaquetas y fibrina. Esta alternancia de líneas blancas y rojas se denomina *líneas de Zahn.*
- **Friabilidad:** los trombos se mantienen unidos por la fibrina, que no penetra en todas las capas de forma uniforme, sino que deja líneas de separación entre las capas rojas y blancas. La mayor parte de los trombos se rompen siguiendo estas líneas de separación cuando se comprimen o empujan con el dedo. La friabilidad de los trombos explica que puedan soltarse y causar embolias.
- **Anclaje:** los trombos están anclados en la superficie del vaso o la cámara cardíaca sobre la cual se formaron.
- **Amoldamiento:** los trombos formados dentro de las venas conservan la forma del vaso en el que se formaron y son como moldes de estas venas y sus ramas. Las venas llenas de trombos aparecen expandidas y se pueden palpar en la exploración física. En la autopsia, estas venas están totalmente llenas y ensanchadas.

56. ¿Qué aspecto tienen los coágulos post mórtem?

Los coágulos post mórtem se forman con la sangre que ya no circula. Dada la fuerza de la gravedad, los hematíes se sedimentan y se separan del plasma. Por eso, los coágulos post mórtem tienen una parte roja inferior (que suele describirse coloquialmente como «mermelada de grosella») y otra amarilla (que se denomina «grasa de pollo»). Los trombos post mórtem son elásticos y no son friables como los trombos previos a la muerte. Estos coágulos no llenan ni expanden el vaso en el que se localizan. Los trombos post mórtem se pueden sacar con facilidad de los vasos sanguíneos durante la autopsia.

57. ¿Qué aspecto tienen los coágulos formados en el tubo de ensayo?

Los coágulos que se forman en los tubos de ensayo son rojos y recuerdan a la parte de mermelada de grosella de los coágulos post mórtem. La parte roja inferior se cubre con una «capa leucocitaria» muy fina, en la que se localizan los leucocitos y las plaquetas.

58. ¿Qué son los trombos murales?

Los trombos murales (literalmente «formado en la pared») son trombos anclados en la superficie endotelial de la aorta, las venas grandes o el endocardio de las cámaras cardíacas. Los trombos parecidos que se forman sobre las válvulas cardíacas se llaman trombos valvulares. Los trombos valvulares se conocen también como vegetaciones.

59. ¿Qué son los trombos oclusivos?

Los trombos oclusivos se encuentran en arterias y venas de pequeño calibre y capilares. Llenan y ocluyen por completo la luz de estos vasos.

Evolución De La Trombosis

60. ¿Cómo puede evolucionar una trombosis?

- **Resolución:** la fibrinólisis mediada por la plasmina permite la disolución de la mayoría de los trombos. Como las células endoteliales que recubren las venas producen más activador del plasminógeno, los trombos venosos se lisan con más facilidad que los cardíacos y arteriales.
- **Propagación:** los trombos que no se resuelven mediante fibrinólisis suelen «crecer» porque se depositan más plaquetas, fibrina y hematíes. Este crecimiento se asocia de forma típica a la formación de una «cola» distal.
- **Embolización:** los trombos se pueden separar de la pared vascular y dar lugar a émbolos que son arrastrados por la sangre. Los trombos grandes se pueden fragmentar y embolizar.
- **Organización:** el crecimiento de tejido de granulación de la pared vascular genera un anclaje firme entre el trombo y la pared. Igual que sucede en las heridas que se curan, el tejido de granulación se transforma lentamente en una cicatriz fibrosa. Una pequeña «joroba» dentro del vaso puede ser el único residuo de este trombo organizado.
- **Recanalización:** los vasos del tejido de granulación de un trombo en organización se pueden fusionar originando canales más grandes que acaban permitiendo que se recupere el flujo a través del trombo.

Véase la figura 3-1.

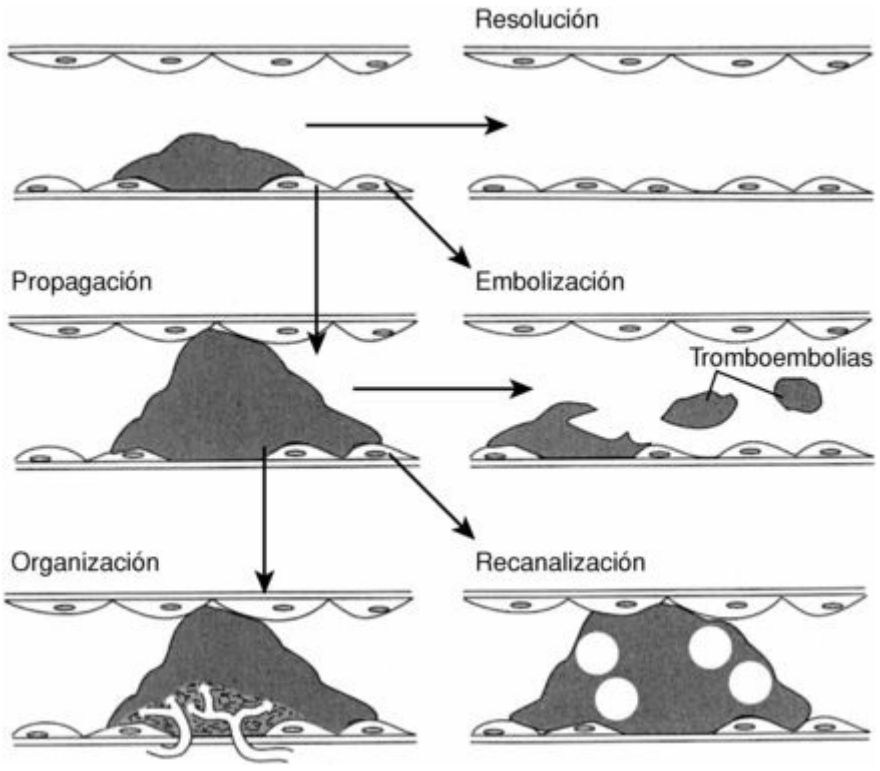


Figura 3-1. Evolución de la trombosis.

Puntos Clave: Embolia E Infarto ☑

1. Los trombos son la fuente más importante de émbolos en clínica, aunque las embolias pueden tener otros muchos orígenes.

2. Los infartos son consecuencia de la obstrucción del flujo arterial y venoso con hipoperfusión de los tejidos.

3. Los infartos de distintos órganos muestran características anatomopatológicas y clínicas únicas.

61. ¿Cuáles son las posibles complicaciones de una trombosis?

▪ **Infarto:** los trombos oclusivos pueden interrumpir por completo el flujo de sangre por una arteria y producir necrosis isquémica del tejido que irriga este vaso. Se trata de una complicación típica de la trombosis arterial (p. ej., trombosis de la arteria coronaria).

▪ **Edema y obstrucción del flujo venoso:** se asocia típicamente a la trombosis venosa.

▪ **Embolia:** los tromboémbolos son una complicación frecuente de las trombosis, independientemente de que los trombos sean arteriales, venosos o cardíacos.

▪ **Infección:** los trombos son un terreno fértil para las bacterias y se infectan con facilidad.

▪ **Inflamación de la pared vascular:** la organización del trombo venoso infectado induce la inflamación de la pared vascular. Esta tromboflebitis se asocia a enrojecimiento, edema y dolor en los tejidos que rodean a una vena trombosada a modo de cordón.

62. ¿Qué es la tromboflebitis migratoria?

La tromboflebitis migratoria es una característica del síndrome de Trousseau asociado a los carcinomas de páncreas y estómago. Debuta con trombos en las venas superficiales, que desaparecen de forma espontánea y reaparecen en otro lugar. Los trombos se forman por la entrada de la tromboplastina liberada en las células tumorales a la circulación.

Embolia

63. ¿Qué son los émbolos?

Los émbolos son partículas, líquidos o sustancias gaseosas que se transportan en el torrente circulatorio desde un punto de origen o entrada a la circulación hacia otras regiones del cuerpo. Los émbolos se clasifican según el material que los constituye:

- Tromboembolias.
- Embolia de aire (gaseosa).
- Émbolos grasos.
- Émbolos de médula ósea.
- Émbolos tumorales.
- Émbolos de colesterol.
- Émbolos de cuerpos extraños.
- Émbolos de líquido amniótico.

64. ¿Cuáles son los émbolos más frecuentes e importantes en clínica?

Las tromboembolias son los émbolos más frecuentes e importantes. Se clasifican según la forma de transporte en la sangre:

- **Venosos:** se originan en las venas y se transportan por la sangre venosa hacia los pulmones.
- **Arteriales:** se originan en el corazón o la aorta y en arterias de gran calibre y se transportan por la sangre arterial a diversos órganos, como encéfalo, riñón y bazo.
- **Paradójicos:** estos émbolos se originan como émbolos venosos, pero en lugar de llegar a los pulmones, atraviesan el agujero oval u otra comunicación derecha-izquierda existente en el corazón y acaban llegando a la circulación arterial.

65. ¿Qué son los émbolos pulmonares?

La embolia pulmonar (EP) suele deberse a tromboembolias venosas originadas en las venas de las extremidades inferiores. Según el tamaño de estas tromboembolias y la magnitud de la embolización, la EP puede tener diversas presentaciones:

- La oclusión de la arteria pulmonar principal o sus ramas mayores puede causar la muerte súbita. Este tipo de émbolos en silla de montar impide la entrada de sangre a los pulmones.
- La oclusión de las ramas de la arteria pulmonar produce infartos. Los pulmones tienen una circulación doble y, en circunstancias normales, la oclusión de las ramas de la arteria pulmonar se puede compensar con el aporte de sangre de las arterias bronquiales. Sin embargo, cuando la EP se asocia a insuficiencia cardíaca y aterosclerosis de la aorta (un cuadro que impide el aporte compensador de sangre a través de las arterias bronquiales), se producirá una necrosis isquémica del parénquima pulmonar. Cuando la sangre de las arterias bronquiales llega a la zona de isquemia, perfunde vasos que están necróticos y se produce la extravasación a los espacios alveolares. Por eso, los infartos pulmonares corresponden a regiones triangulares rojas y sin aire.
- Los émbolos no oclusivos en las ramas de la arteria pulmonar no causan isquemia y pueden pasar desapercibidos en clínica. Con el tiempo, estos trombos se organizan. Este proceso reduce la luz de las ramas de la arteria pulmonar y acaba causando con el tiempo hipertensión pulmonar.

66. ¿Dónde se suelen alojar los émbolos arteriales?

Los émbolos arteriales pueden ocluir cualquier arteria. La arteria que se ocluya dependerá del tamaño del trombo. Los trombos grandes ocluyen arterias de gran calibre, como las de piernas o brazos y las arterias celíaca, mesentérica, renal, esplénica o cerebral. Los émbolos más pequeños llegan a las ramas más distales de estas arterias en distintos órganos.

67. ¿Qué son las tromboembolias sépticas?

Los émbolos sépticos se producen a partir de trombos infectados, como las vegetaciones valvulares de la endocarditis bacteriana. Los infartos ocasionados por estos émbolos se infectan por bacterias y se convierten en un absceso.

68. ¿Qué es una embolia gaseosa?

La embolia gaseosa se produce por la entrada de aire atmosférico en la circulación o por la aparición de burbujas de nitrógeno intravasculares como consecuencia de la descompresión. Las burbujas de aire pueden ocluir los vasos o producir una CID. La CID se desencadena por las plaquetas, que suelen adherirse a las burbujas de nitrógeno y se activan, iniciando la cascada de la coagulación.

69. ¿Puede ser mortal una embolia gaseosa?

Una cantidad pequeña de aire es inocua, pero la inyección de más de 150 ml de aire es mortal. El aire inyectado rellena el ventrículo derecho e impide la entrada de sangre venosa. La sangre que entra al ventrículo derecho se convierte en una mezcla de aire y líquido espumosa, que obstruye el flujo y causa una muerte rápida.

70. ¿Cómo accede el aire a la circulación?

El aire suele penetrar en la sangre venosa durante diversas intervenciones:

- Traumatismos o cirugías del cuello que se asocian a desgarros en la pared de la vena yugular o cava superior y que provocan una presión negativa en el tórax, lo que interviene en la aspiración del aire hacia los vasos que llevan la sangre venosa.
- El parto o el aborto puede asociarse a la entrada de aire a las venas uterinas.
- La vena cubital puede ser el punto de entrada en las transfusiones de sangre dada la presión positiva.

71. ¿Qué es la enfermedad por descompresión?

La enfermedad por descompresión es una variante de embolia gaseosa que se debe a la aparición de burbujas de nitrógeno en la sangre. El nitrógeno se disuelve físicamente en la sangre y se mantiene en solución por la presión atmosférica normal. La descompresión, que se observa típicamente en buceadores que salen a superficie desde aguas profundas demasiado deprisa o en cámaras de presión, permite que el nitrógeno deje de estar disuelto y forme burbujas de gas. Estas burbujas pueden ocluir los vasos pequeños o dar lugar a una CID. La oclusión de los vasos pequeños de las articulaciones, huesos y tejidos blandos produce contracturas musculares dolorosas (las llamadas *«bends»*). La oclusión de los vasos pulmonares provoca disnea (ahogamiento). La necrosis isquémica grave puede ocasionar infartos difusos e incluso la muerte.

72. ¿Qué es una embolia grasa?

La embolia grasa se debe a la entrada de glóbulos de grasa a la circulación. En la mayor parte de los casos, la causa es una fractura de los huesos largos. Las células grasas de la médula se rompen por el traumatismo y liberan su contenido hacia la sangre venosa. Los traumatismos de la grasa subcutánea o mamaria no suelen provocar embolias grasas.

73. ¿Cómo debuta la embolia grasa en clínica?

Los síntomas de una embolia grasa aparecen a los 1-3 días de la fractura de un hueso largo de las extremidades. Estos síntomas se deben a la isquemia secundaria a la oclusión de los capilares por los glóbulos de grasa. Durante los 2 primeros días el paciente presenta una disnea típica, que se debe a la oclusión de los capilares pulmonares. Los pequeños émbolos grasos que han pasado el filtro pulmonar provocan focos microscópicos de necrosis asociados a diminutas hemorragias pericapilares, que afectan a los dos hemisferios cerebrales. Estos infartos microscópicos producen alteraciones mentales, sensitivas o motoras. Los émbolos de grasa inducen también una CID, que puede agravar la ya precaria situación de la mayor parte de los pacientes. Un 10% de los enfermos con este proceso de embolia grasa fallece.

74. ¿Qué se encuentra en la autopsia en estos casos de embolia grasa mortal?

Es posible demostrar émbolos grasos en los capilares en los cortes en congelación de los pulmones, el cerebro y otros órganos. En el encéfalo, los capilares ocluidos por los émbolos de grasa se rodean de una hemorragia anular que infiltra los infartos perivasculares microscópicos.

75. ¿Qué es la embolia de médula ósea?

Las partículas de médula ósea pueden acceder a la circulación porque se fracturan los huesos que contienen la médula hematopoyética. Es típico que esto suceda durante la reanimación cardiopulmonar de pacientes con una parada cardíaca. El masaje torácico durante esta maniobra puede fracturar las costillas, con entrada de la médula ósea a la circulación. Las partículas de médula ósea son transportadas por la sangre venosa hacia los pulmones, donde ocluyen las ramas pequeñas de la arteria pulmonar. Estos émbolos no tienen importancia clínica y son un signo de una reanimación enérgica.

76. ¿Qué es una embolia tumoral?

Las células tumorales pueden acceder a la circulación migrando a través de las paredes capilares, aunque también pueden atravesar los vasos más grandes durante una cirugía. Pueden encontrarse células tumorales circulantes en muchos pacientes oncológicos, aunque sólo en una minoría de ellos se forman émbolos al final. Los émbolos de células tumorales no suelen provocar infartos. Las células tumorales que se detienen salen del vaso y pueden crecer fuera dando lugar a nódulos tumorales secundarios. Los émbolos tumorales son fundamentales en la diseminación hematógena y en la formación de metástasis a distancia.

77. ¿Qué son los émbolos de colesterol?

Los émbolos de colesterol se forman por la entrada de cristales de colesterol de las lesiones ateroscleróticas en la corriente arterial. Es típico que se produzcan durante el cateterismo de la aorta o en intervenciones quirúrgicas, aunque también se describen tras la rotura espontánea de un ateroma. Estos cristales ocluyen los capilares y producen infartos microscópicos. Los cristales de colesterol que ocluyen las arterias retinianas pueden condicionar la pérdida de la vista. Los infartos cerebrales suelen ser microscópicos y se asocian a los denominados ataques isquémicos transitorios, que cursan con deficiencias mentales, sensitivas o motoras. La oclusión masiva de las arteriolas renales y los capilares glomerulares puede causar una insuficiencia renal aguda.

78. ¿Qué es una embolia de un cuerpo extraño?

Los cuerpos extraños que acceden a la circulación pueden ser transportados a regiones alejadas del cuerpo en la circulación. Ejemplos de este tipo de émbolos son algodón, lana o fibras de paños que entran a la circulación durante la cirugía, cristales de talco o almidón que se inyectan los adictos a drogas intravenosas o las balas.

79. ¿Qué es una embolia de líquido amniótico?

El líquido amniótico puede acceder a las venas uterinas durante el parto. Por suerte, es muy infrecuente (1:80.000 partos), pero si sucede es mortal en el 80% de los casos.

En el líquido amniótico se encuentran pelos de lanugo, vérnix e incluso meconio, que pueden ocluir las ramas de la arteria pulmonar y ser causa de una muerte súbita. En la autopsia de una mujer fallecida se encuentran todas estas partículas en los capilares pulmonares. El líquido amniótico contiene restos de tejido muy trombogénico. Estas sustancias pueden inducir una CID y, en este caso, las mujeres fallecen en shock . La autopsia confirma la existencia de trombos microscópicos en los vasos pequeños de todos los órganos principales.

80. ¿Qué es la CID?

La CID es una forma de trombosis microangiopática caracterizada por una coagulopatía de consumo. Dicho de forma coloquial, la CID es un trastorno de la coagulación caracterizado por la formación de trombos en los vasos pequeños (arteriolas, capilares y vénulas). La formación de estos microtrombos consume plaquetas (con la consiguiente trombocitopenia) y agota la fibrina (hipofibrinogenemia) y otras proteínas de la coagulación. La pérdida de estas proteínas de la coagulación provoca una hemorragia que no puede detenerse. Este círculo vicioso de trombosis y hemorragia, que es típico de la CID, continúa sin interrupción.

81. ¿Cuáles son las causas habituales de la CID?

La CID se puede activar por múltiples mecanismos:

- **Infecciones:** suelen deberse a sepsis por gérmenes gramnegativos, pero también pueden deberse a infecciones micóticas, meningococcemia y otras muchas infecciones.
- **Neoplasias:** las causas más frecuentes son carcinomas de origen digestivo y leucemias promielocíticas.
- **Lesiones tisulares masivas:** los ejemplos más conocidos son traumatismos por accidentes de tráfico, quemaduras y cirugías amplias.
- **Shock:** cualquier tipo de shock puede causar una CID.
- **Complicaciones obstétricas:** la CID es una complicación típica de las embolias de líquido amniótico, la eclampsia y el desprendimiento de placenta, aunque se describe en muchos otros procesos relacionados con el embarazo.

82. ¿Cuál es la patogenia de la CID?

La coagulación intravascular se puede iniciar mediante tres vías con frecuencia interrelacionadas:

- Activación del factor Hageman que inicia la cascada de la coagulación intrínseca.
- Tromboplastinas que activan la vía extrínseca de la coagulación.
- Lesión de las células endoteliales.

Por ejemplo, las lesiones tisulares masivas liberan o activan enzimas que actúan sobre el factor Hageman y pueden lesionar o activar a las células endoteliales. Al mismo tiempo, las lesiones tisulares liberan tromboplastinas, que activan la vía extrínseca de la coagulación. Los lipopolisacáridos de las bacterias gramnegativas pueden activar también el factor Hageman, comportarse como tromboplastinas y lesionar las células endoteliales.

83. ¿Qué hallazgos anatomopatológicos hay en la CID?

Los hallazgos más llamativos son numerosos trombos de fibrina en los vasos pequeños. Es fácil encontrar estos microtrombos en el corazón, el encéfalo, glomérulos renales y otros lugares. Los microtrombos producen infartos microscópicos. La mayor parte de los pacientes fallecen antes de que estos focos de necrosis isquémica tengan repercusión histológica.

84. ¿Qué es el síndrome de Waterhouse-Friderichsen?

Este síndrome corresponde a una CID producida por *Neisseria meningitidis.* Es típico que debute con púrpura cutánea e infartos hemorrágicos de las suprarrenales.

85. ¿Qué hallazgos de laboratorio se asocian a la CID?

- Todas las pruebas de hemorragia (tiempos de protrombina [TP] y de tromboplastina parcial activada [TTPa]) están alteradas.
- Se produce una trombocitopenia.
- Aparecen productos de degradación de la fibrina en la orina.

Infarto

86. ¿Qué diferencia hay entre infarto e infartarse?

El término infarto alude a un área de necrosis isquémica, e infartarse alude al proceso que culmina en esta necrosis isquémica.

87. ¿Cuáles son las causas de los infartos?

Los infartos se deben a una reducción súbita del aporte de sangre a una zona. Se pueden clasificar según su patogenia en:

- **Arteriales:** debidos a la obstrucción de una arteria.
- **Venosos:** debidos a la obstrucción del flujo venoso.
- **Hipotensivos:** debidos a la hipoperfusión arterial de los tejidos que suele encontrarse en el shock y que se debe a la hipotensión.

88. ¿Qué diferencia los infartos pálidos y rojos?

Según el aspecto macroscópico en la autopsia, los infartos se pueden clasificar en pálidos o rojos.

Los infartos pálidos (más pálidos que el tejido normal) indican la existencia previa de una isquemia que ha evolucionado por obstrucción de una arteria nutricia o hipoperfusión del tejido por una hipotensión. Estos infartos aparecen en órganos sólidos irrigados por arterias terminales a nivel anatómico o funcional, como el corazón, los riñones y el bazo. Las arterias terminales de estos órganos no cuentan con anastomosis funcionales y la oclusión de una rama arterial privará de sangre al tejido y producirá el infarto pálido.

Los infartos rojos se llenan de sangre y tienen un aspecto rojo oscuro o azulado. Se producen en:

- Infartos venosos por obstrucción de una vena. La sangre no puede abandonar la zona del infarto y ésta se observa congestionada.
- Órganos de irrigación doble, como los pulmones, que reciben sangre venosa de la arteria pulmonar y sangre arterial de las arterias bronquiales originadas en la aorta torácica. La obstrucción de las ramas de la arteria pulmonar producirá un infarto y la zona isquémica se inundará posteriormente de sangre procedente de las arterias nutricias (bronquiales). Una secuencia de acontecimientos parecidos explica el color rojo de los infartos hepáticos, cuya sangre procede de la vena porta y la arteria hepática.
- Los órganos con anastomosis bien desarrolladas, como el encéfalo, reciben sangre de ramas de las arterias carótida y basilar. El intestino delgado recibe la sangre arterial de las ramas anastomosadas arciformes de las arterias mesentéricas.

89. ¿Qué es un infarto séptico?

Los infartos sépticos se deben a la obstrucción arterial por émbolos infectados (sépticos). Las bacterias entran en la zona isquémica a partir del trombo infectado y convierten el infarto en un absceso.

90. ¿Se relaciona la gangrena con el infarto?

Gangrena es un término empleado para describir dos formas de infarto:

- **Gangrena seca:** se caracteriza por la momificación de los tejidos infartados y es típica de las extremidades inferiores. La pierna, los pies o los dedos están negros y secos, como los de una momia egipcia.
- **Gangrena húmeda:** son infartos infectados húmedos, que se producen en regiones corporales que contienen normalmente bacterias saprofitas. Es típico de los pies o dedos infartados en diabéticos. Los infartos arteriales o venosos del intestino grueso, que suele contener en condiciones normales bacterias saprofitas, también aparecen gangrenosos.

91. ¿Cómo evolucionan los pacientes con infarto?

La evolución del infarto depende del tejido y órgano afectado:

- **Fibrosis:** en el infarto cardíaco, los miocitos se sustituyen por tejido fibroso (cicatriz).
- **Reabsorción:** en el infarto cerebral, el tejido necrótico se vuelve líquido y se reabsorbe. El espacio vacío generado (seudoquiste) se llena de líquido.
- **Regeneración:** los hepatocitos infartados se sustituyen por hepatocitos que regeneran.

Shock

92. ¿Qué es el shock?

El shock es un cuadro secundario a la hipoperfusión de los tejidos y se puede clasificar en:

- **Cardiogénico:** se encuentra de forma típica en la insuficiencia cardíaca y podría deberse al «fallo de la bomba», como en el infarto u oclusión del origen coronario en la enfermedad valvular de la endocarditis.
- **Hipovolémico:** este tipo de shock se produce tras un sangrado masivo o cualquier otro tipo de pérdida de líquidos.
- **Distributivo:** llamado también shock hipotensivo, se debe a la vasodilatación periférica en la sepsis masiva o el shock anafiláctico.

Todos estos procesos comparten un colapso circulatorio secundario a la desproporción entre el volumen de sangre circulante y el espacio vascular que debe rellenar. La consiguiente hipoxia o anoxia tisular culmina en un fracaso multiorgánico.

93. ¿Cuáles son las causas del shock cardiogénico?

- La mayoría de los casos se deben al fracaso de la bomba (fracción de eyección <20%) causado por infarto de miocardio o alteraciones de la conducción (p. ej., bloqueo cardíaco y fibrilación).
- Insuficiencia cardíaca obstructiva por embolia masiva pulmonar o valvulopatía.

Puntos Clave: Shock ☑

1. El shock es un trastorno clínico importante debido al colapso circulatorio que se puede producir en muchos procesos, siempre secundario a la hipoperfusión de los tejidos.
2. El shock provoca alteraciones patológicas y clínicas reconocibles, que varían según la gravedad del cuadro.

94. ¿Cuáles son las causas del shock hipovolémico?

- Pérdida de sangre por una herida arterial, rotura de un aneurisma, etc.
- Pérdida de líquidos por quemaduras, vómitos, diarrea, etc.

95. ¿Qué produce la hipotensión periférica?

La pérdida del tono vascular periférico y la acumulación de la sangre en la circulación periférica se pueden deber a:

- Vasodilatación secundaria a toxinas bacterianas.
- Shock anafiláctico, mediado por la histamina, entre otros.
- Estímulos neurogénicos (p. ej., dolor intenso y lesiones medulares o encefálicas).

96. ¿Cuáles son los hallazgos anatomopatológicos típicos en el shock?

Los hallazgos anatomopatológicos se parecen a los descritos en la CID:

- Microtrombos generalizados.
- Múltiples focos de necrosis isquémica.
- Hemorragia.

97. ¿Qué órganos se afectan con más frecuencia en el shock?

▪ Los pulmones muestran signos típicos de daño alveolar difuso, también denominado síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).

▪ El aparato digestivo muestra una isquemia masiva de la mucosa, que causa erosiones o ulceraciones hemorrágicas múltiples.

▪ Los riñones sufren necrosis tubular.

▪ El hígado presenta una congestión centrolobulillar aguda con necrosis.

▪ La isquemia cerebral determina hemorragias microscópicas focales y edema.

▪ Las suprarrenales muestran congestión en la parte interna de la corteza, hemorragia y necrosis cortical focal.

98. ¿Cómo se clasifica el shock a nivel clínico?

Se reconocen tres estadios del shock progresivamente más graves:

- Shock precoz o compensado.
- Shock descompensado, pero reversible.
- Shock irreversible.

99. ¿Cuáles son las características del shock compensado?

El cuerpo está tratando de compensar la pérdida de líquidos o la expansión del espacio vascular periférico aumentando la frecuencia cardíaca, constriñendo las arteriolas y reduciendo la pérdida de líquidos por la orina. Los hallazgos clínicos típicos son:

- Taquicardia (frecuencia cardíaca >100 lpm).
- Palidez cutánea por constricción de las arteriolas.
- Disminución de la diuresis.

100. ¿Qué caracteriza al shock descompensado, pero todavía reversible?

Este estadio aparece cuando fracasan los mecanismos de compensación del shock precoz. Se caracteriza por:

- **Hipotensión:** disminuyen las presiones arteriales sistólica y diastólica y el gasto cardíaco.
- **Taquipnea y disnea (falta de aire):** los pulmones tratan de compensar la hipoxia. Se desarrolla lentamente edema pulmonar, lo que altera aún más la oxigenación.
- **Oliguria (diuresis <500 ml/día):** aparece por la constricción masiva de las arteriolas renales con reducción del filtrado glomerular.
- **Acidosis:** el bajo pH de la sangre es consecuencia de la menor función renal y pulmonar y de la glucólisis anaerobia de los tejidos fomentada por la anoxia. La acidosis es en parte metabólica y en parte respiratoria y se caracteriza por la acumulación de ácido láctico (producto de la glucólisis anaerobia).

101. ¿Cuáles son las características del shock irreversible?

El colapso circulatorio completo y la hipoperfusión intensa de los órganos vitales provocan una CID, con pérdida de las funciones vitales e insuficiencia multiorgánica. Los signos clínicos son:

- Hipotensión intensa y taquicardia extrema (pulso filiforme).
- Dificultad respiratoria sin respuesta al tratamiento con oxígeno ni a la ventilación asistida con un respirador.
- Pérdida de conocimiento que evoluciona al coma.
- Hemorragia digestiva.
- Anuria, con aumento del nitrógeno ureico en sangre (BUN) y la creatinina.
- Acidosis grave.
- Signos de laboratorio de CID (TP y TTPa prolongados, trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática).

Páginas En Internet

1. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed
2. http://www-medlib.med.utah.edu/WebPath/webpath.html#MENU
3. http://www.pathguy.com

Bibliografía

1. Bick RL, Disseminated intravascular coagulation: current concepts of etiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment, *Hematol Oncol Clin North Am* **17** (2003) 149-176.
2. Blickstein, D.; Blickstein I, Oral contraception and thrombophilia, *Curr Opin Obstet Gynecol* **19** (2007) 370-376.
3. Brohi, K.; Cohen, M.J.; Davenport RA, Acute coagulopathy of trauma: mechanism, identification and effect, *Curr Opin Crit Care* **13** (2007) 680-685.
4. Butenas, S.; Orfeo, T.; Brummel-Ziedins, K.E.; Mann KG, Tissue factor in thrombosis and hemorrhage, *Surgery* **142** (4 suppl) (2007) S2-S14.
5. Furie, B.; Furie BC, In vivo thrombus formation, *J Thromb Haemost* **5** (suppl 1) (2007) 12-17.
6. Lensing, A.W.A.; Prandoni, P.; Prins, M.H.; Buller HR, Deep-vein thrombosis, *Lancet* **353** (1999) 479-485.
7. Levi, M.; Ten Cate H, Disseminated intravascular coagulation, *N Engl J Med* **341** (1999) 586-593.
8. Slofstra, S.H.; Spek, C.A.; Ten Cate H, Disseminated intravascular coagulation, *Hematol J* **4** (2003) 295-302.

9. Toh, C.H.; Dennis M, Disseminated intravascular coagulation: old disease, new hope, *Br Med J* **327** (2003) 974-977.

Capítulo 4. Inmunopatología

Zoran Gatalica, MD, DSc

1. ¿Cuáles son las principales células del sistema inmunitario?

- Linfocitos T.
- Linfocitos B.
- Células asesinas naturales (citolíticas o *natural killers*).
- Macrófagos.
- Células dendríticas.

Los neutrófilos, los eosinófilos, los basófilos y las plaquetas de la sangre son una parte importante del sistema defensivo corporal, aunque no participan de forma directa en el reconocimiento de los estímulos y antígenos extraños (ajenos a uno mismo), que es la función principal y característica de las células del sistema inmunitario.

2. Enumere algunas características fundamentales de los linfocitos T.

▪ Los linfocitos T se encuentran fisiológicamente en las siguientes localizaciones:

- Áreas paracorticales de los ganglios linfáticos.
- Vainas periarteriolares del bazo.
- Timo.
- Médula ósea y sangre periférica.

▪ Los linfocitos T suponen el 60-70% de los linfocitos circulantes en la sangre.

▪ El antígeno específico de superficie es el receptor específico de los linfocitos T (TCR), que puede estar formado por heterodímeros αβ (95% de los linfocitos T) o γσ. Todos los linfocitos T tienen un TCR característico, lo que refleja un reordenamiento único de los genes (es un marcador de clonalidad).

▪ El marcador de superficie común presente en todos los linfocitos T es la proteína no variable CD3 (marcador de todos los linfocitos T).

▪ Se reconoce una diversidad funcional de las poblaciones T. Los linfocitos CD4+ colaboradores o inductores representan aproximadamente un 60% de los linfocitos T maduros y los linfocitos supresores o citotóxicos CD8+ representan un 30% de los mismos. Además, los linfocitos CD4+ se diferencian en su capacidad de secretar citocinas. El subgrupo TH1 secreta IL-2 e IFN-γ, mientras que TH2 secreta IL-4 e IL-5.

3. Enumere las características más importantes de los linfocitos B.

▪ Los linfocitos B suelen encontrarse en las siguientes localizaciones:

- Corteza superficial de los ganglios linfáticos.
- Centros germinales y zona del manto de los ganglios linfáticos estimulados.
- Folículos de la pulpa blanca esplénica.
- Tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT) de los intestinos y el aparato respiratorio.
- Médula ósea y sangre periférica.

▪ Los linfocitos B representan el 10-20% de los linfocitos circulantes en la sangre.

▪ La inmunoglobulina M (IgM) de superficie específica de antígeno es la consecuencia de un gen único y un marcador de la clonalidad de los linfocitos B.

▪ Dos proteínas transmembrana invariables (Igα e Igβ) forman un heterodímero que es parte del complejo receptor de los linfocitos B.

▪ Cuando se produce la estimulación antigénica, los linfocitos B se convierten en células plasmáticas que producen inmunoglobulinas específicas frente a ese antígeno.

4. Enumere las características fundamentales de los linfocitos asesinos naturales (NK).

▪ Las células NK representan aproximadamente el 10-15% de los linfocitos circulantes.

▪ Son CD3 negativos y no muestran reordenamiento del gen CD3 , aunque expresan algunos marcadores de superficie de los linfocitos T. Expresan receptores para el fragmento Fc de las IgG (también llamado CD16), lo que les permite lisar las células diana revestidas por IgG.

▪ Pueden destruir diversas células infectadas por virus y algunas células tumorales sin sensibilización previa (es decir, «asesinas naturales»). Las células NK expresan receptores inhibidores para las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de clase I presentes en todas las células con núcleo. Si un virus o la transformación neoplásica alteran la expresión de las moléculas de clase I del MHC, se interrumpe esta inhibición y las células NK atacan a las células alteradas (provocando su lisis).

5. ¿Cuál es la principal función de los macrófagos en la respuesta inmunitaria?

Los macrófagos son parte de las células presentadoras de antígenos (APC), fundamentales para la activación de los linfocitos T. Los macrófagos captan el antígeno, lo procesan y lo presentan a los linfocitos T.

6. ¿Qué son las células dendríticas?

Las células dendríticas son APC presentes en los folículos germinales (células foliculares dendríticas), el intersticio de muchos órganos (células dendríticas interdigitantes) y la piel (células de Langerhans).

7. Enumere las características más importantes de las citocinas.

▪ Las citocinas son moléculas solubles transmisoras de señales y secretadas por diversas células, tanto del sistema inmunitario como del no inmunitario.

▪ Actúan sobre la misma célula que las ha secretado (efecto autocrino), sobre las células más próximas o vecinas (efecto paracrino) o sobre células lejanas, a las que llega por la corriente sanguínea (efecto endocrino).

▪ Las citocinas mejor conocidas son los interferones, las interleucinas (IL), el factor de necrosis tumoral, las quimiocinas (atrayentes químicos) y los factores estimuladores de colonias (factores de crecimiento hematopoyéticos).

8. ¿Cuáles son las características de los antígenos de histocompatibilidad?

Se ligan a las proteínas extrañas procesadas (p. ej., partículas virales durante la infección celular y material fagocitado) y participan en su presentación sobre la superficie celular a los linfocitos T.

Los antígenos de clase I se expresan en todas las células nucleadas y se codifican por tres genes de loci estrechamente relacionados (HLA-A, HLA-B y HLA-C). Las proteínas extrañas (p. ej.,las partículas virales sintetizadas dentro de la célula) se asocian a una proteína del MHC de cla-se I y se transportan a la superficie celular, donde son reconocidas por los linfocitos T citotóxicosCD8+ que portan el TCR específico para el péptido antigénico.

La expresión de los antígenos de clase II (HLA-DP, HLA-DQ y HLA-DR) se limita a las APC (macrófagos y células dendríticas); se ligan a los antígenos fagocitados y los presentan sobre su superficie, donde son reconocidos por los linfocitos T colaboradores CD4+.

Se ha descrito la asociación entre determinadas enfermedades y tipos de HLA específicos (mayor riesgo relativo de desarrollar unas enfermedades concretas). Esto se puede deber a la estrecha proximidad de los genes del sistema HLA y de los genes responsables de la enfermedad en el cromosoma 6 o al tipo de HLA (el denominado haplotipo).

9. ¿Cómo se clasifican los antígenos?

- Exógenos (p. ej., polvo, pólenes, sustancias químicas).
- Endógenos, formados dentro del cuerpo del mismo individuo (autólogo) o de un individuo genéticamente distinto pero de la misma especie (homólogo).

10. ¿Cuál es la patogenia de las reacciones de hipersensibilidad?

En algunos individuos, la exposición repetida a antígenos específicos, en lugar de inducir una respuesta inmunitaria de tipo protector (inmunidad), ocasiona reacciones adversas (hipersensibilidad). En la hipersensibilidad, la destrucción tisular se explica por varios mecanismos patogénicos:

- Liberación de mediadores vasoactivos y espasmogénicos de la inflamación (tipo I).
- Unión de anticuerpos a los antígenos de la superficie celular, predisponiéndolos a la lisis mediante fagocitosis (tipo II).
- Formación de complejos antígeno-anticuerpo capaces de activar el sistema del complemento (tipo III).
- Sensibilización de los linfocitos T tras la reacción con el antígeno, lo que activa la inflamación granulomatosa iniciada por la sensibilización de los linfocitos CD4+ o culmina en la destrucción de las células portadoras de antígeno CD8+ (ambos son ejemplos de reacciones de hipersensibilidad de tipo IV).

11. ¿Cuáles son las características de las reacciones de hipersensibilidad de tipo I (anafilácticas)?

- Se desarrollan con rapidez (en minutos) tras la exposición al antígeno en individuos sensibilizados con anterioridad.
- Dependen de la participación de los mastocitos.
- La mayor parte están mediadas por IgE.

12. ¿Las reacciones de hipersensibilidad de tipo I son localizadas o sistémicas?

La reacción de hipersensibilidad de tipo I puede cursar con una reacción localizada o sistémica.

- **Reacción localizada:** si el alergeno se limita al sitio de contacto, se desarrolla edema e inflamación localizados (p. ej., habones y rinitis). Esta reacción sólo produce molestias menores, aunque puede poner en peligro la vida cuando se afecta la laringe o el árbol bronquial (p. ej., asma bronquial).
- **Reacción sistémica:** puede desarrollarse un shock anafiláctico con riesgo para la vida, sobre todo cuando el antígeno se introdujo por vía intravenosa (p. ej., antibióticos).

13. ¿Cuál es la patogenia de las reacciones de hipersensibilidad de tipo I localizadas?

En estas reacciones se produce la interacción de tres tipos celulares:

- **Linfocitos B:** los linfocitos B vírgenes se pueden estimular por el antígeno (alergeno) para transformarse en células plasmáticas secretoras de IgE.
- **Linfocitos TH2:** los linfocitos T colaboradores producen IL-4, que es necesaria para la estimulación de los linfocitos B secretores de IgE.
- **Mastocitos:** estas células se unen a la IgE en la superficie y actúan como células efectoras.

La primera exposición condiciona la sensibilización e iniciación de los linfocitos T y B, que interaccionan y producen la IgE que se liga a la superficie de los mastocitos en los tejidos. Cuando tiene lugar la segunda exposición al mismo antígeno, se favorece la formación de enlaces cruzados de IgE sobre los mastocitos. Los cambios de la superficie celular estimulan dos tipos de reacciones (fig. 4-1):

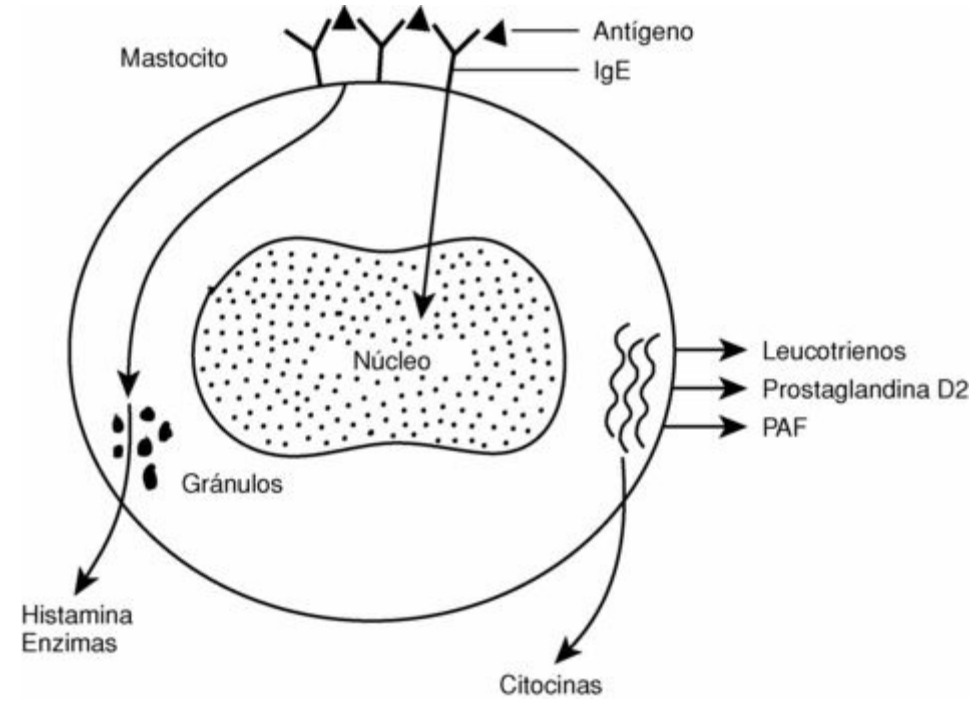


Figura 4-1. Reacción de hipersensibilidad de tipo I (anafiláctica). La unión entre la inmunoglobulina E (IgE) y el antígeno en la superficie de los mastocitos provoca una liberación inmediata de mediadores preformados almacenados en los gránulos citoplasmáticos. La síntesis de otros mediadores requiere varias horas y, en consecuencia, estos mediadores se liberan más tarde. *PAF,* Factor activador de las plaquetas.

- **Reacción inmediata:** implica una liberación rápida de los mediadores almacenados en los gránulos de los mastocitos.
- **Reacción tardía:** esta reacción está mediada por sustancias que necesitan ser sintetizadas y cuya liberación tiene lugar varias horas después del comienzo de la reacción inmunitaria.

14. ¿Qué sucede durante la desgranulación inmediata de los mastocitos?

La desgranulación de los mastocitos inducida por el antígeno provoca la liberación de mediadores de la inflamación preformados (primarios):

- **Aminas biogénicas:** la histamina, el principal mediador de este grupo, aumenta la permeabilidad vascular (→ edema) y estimula la contracción del músculo liso (broncoespasmo) y la secreción de jugos gástricos y moco.
- **Enzimas:** las enzimas hidrolíticas (p. ej., quimasa y triptasa) contribuyen a la inflamación porque activan las cininas y el sistema del complemento . Ciertos fragmentos de las proteínas del complemento son quimiotácticos y atraen a otras células hacia el foco de inflamación.
- **Proteoglucanos:** el más importante es la heparina, con actividad anticoagulante.

15. ¿Qué mediadores se liberan en los mastocitos de forma tardía?

Estos mediadores, llamados mediadores secundarios, se liberan a las 6-12 horas. Entre ellos, se incluyen:

- **Mediadores de origen lipídico:** la unión del antígeno a los mastocitos activa la fosfolipasa A2, que genera ácido araquidónico a partir de los lípidos intracelulares. El ácido araquidónico se metaboliza en leucotrienos y prostaglandinas. También se forma el factor activador de las plaquetas (PAF).
- **Citocinas:** esta respuesta se caracteriza por el reclutamiento de células inflamatorias (neutrófilos y eosinófilos), que mantienen la inflamación y agravan las lesiones en el tejido afectado.

16. ¿Cuáles son los síntomas asociados a las reacciones de hipersensibilidad de tipo I?

Los síntomas dependen de la vía de exposición, la dosis de antígeno y la sensibilidad del órgano diana (fig. 4-2).

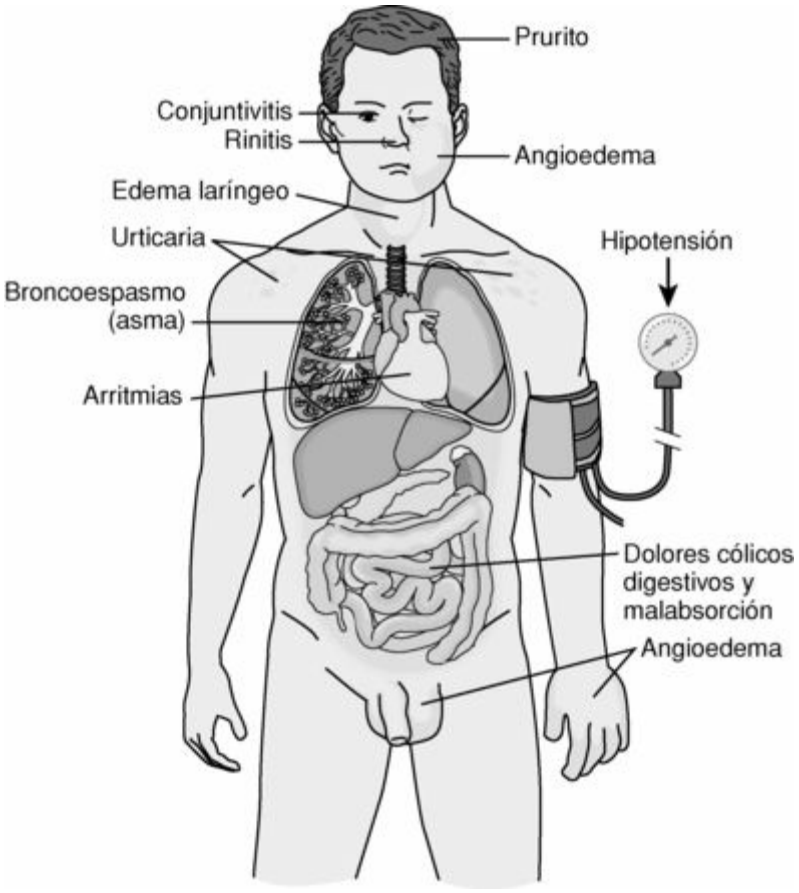


Figura 4-2. Reacciones de hipersensibilidad de tipo I. Entre las manifestaciones locales de las reacciones alérgicas se incluyen prurito, angioedema (edema causado por exudación), edema laríngeo, urticaria (habones) y broncoespasmo (constricción de las vías respiratorias). En el shock anafiláctico es típico encontrar hipotensión y arritmias (latido cardíaco irregular). Los síntomas digestivos se deben a alergias alimentarias.
(De McCance K, Huether S: *Pathophysiology: The Biologic Basis for Disease in Adults and Children*, 5. ª ed., St. Louis, Mosby, 2006, pág. 254.)

▪ **Presentación de alergenos sistémicos:** esta reacción suele producirse tras la inyección en una persona sensibilizada con anterioridad por fármacos, hormonas o antisueros. A nivel clínico se produce un shock anafiláctico, caracterizado por hipotensión secundaria a vasodilatación generalizada, edema generalizado, dificultad para respirar por un laringoespamo, edema pulmonar y laríngeo y arritmias cardíacas.

▪ **Reacciones localizadas:** los antígenos que penetran en el cuerpo a través de la piel, mediante inhalación o ingestión, inducen una reacción, que se suele limitar a un órgano o sistema.

• **Reacciones respiratorias altas:** las alergias respiratorias altas estacionales

causadas por pólenes (>10 μm) producen la fiebre del heno. Se puede producir una rinitis alérgica parecida, aunque prolongada, por estar sensibilizado frente a los ácaros del polvo. En ambos casos se produce congestión nasal, secreción acuosa, picor, estornudos y tos.

• **Reacciones digestivas:** la ingesta de alergenos puede ocasionar diarrea, malabsorción y una enteropatía perdedora de proteínas. La hipoproteinemia masiva puede incluso producir un shock.

• **Reacciones broncopulmonares:** el asma es un ejemplo de hipersensibilidad de las vías respiratorias pequeñas frente a los alergenos inhalados. Cursa con broncoespasmo, por tanto, con sibilancias, hipersecreción de moco y tos. Puede producirse la muerte por asfixia secundaria a una broncoconstricción extrema con taponamiento de los bronquios por el moco (estatus asmático).

• **Reacciones cutáneas:** la dermatitis atópica, un cuadro frecuente en niños, se debe a una exposición prolongada y a la sensibilización frente a los antígenos extraños.

17. ¿Cuáles son las características de las reacciones de hipersensibilidad de tipo II (citolíticas)?

El antígeno está presente en la superficie de la célula diana. Puede ser un antígeno intrínseco (p. ej., antígeno de los grupos sanguíneos Rh D) o un antígeno adsorbido en la superficie desde el entorno (p. ej., fármacos que se comportan como haptenos). La interacción entre el anticuerpo y el antígeno induce tres reacciones (fig. 4-3):

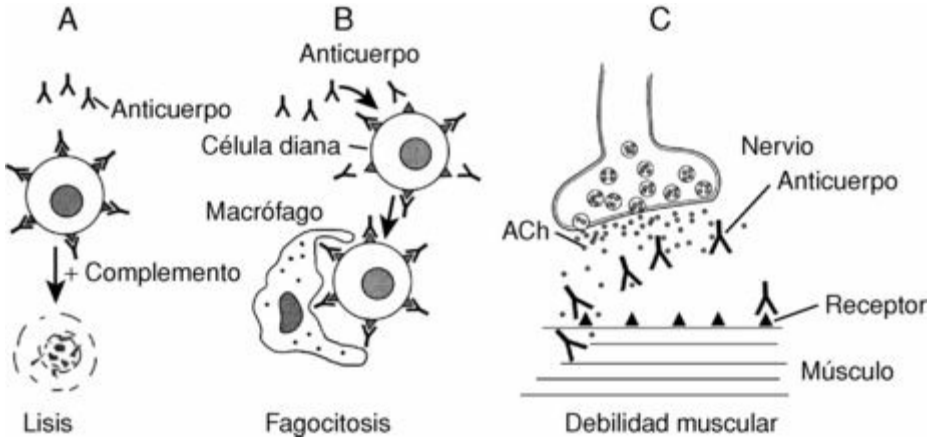


Figura 4-3. Reacciones de hipersensibilidad de tipo II (mediadas por anticuerpos). **A,** Lisis celular mediada por complemento. **B,** Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. **C,** Disfunción celular mediada por anticuerpos.

▪ **Lisis celular mediada por complemento:** la unión del anticuerpo (sobre todo si es IgM) al antígeno de la superficie celular determina la activación por complemento de la lisis celular activada y la formación del complejo citolítico de ataque a la membrana (MAC) que destruye las células (p. ej., la reacción hemolítica aguda por transfusiones).

• **Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA):** la unión de anticuerpos de baja densidad (sobre todo IgG) que se comportan como opsoninas se sigue de la fagocitosis de las células lesionadas. La CCDA suele intervenir en la anemia hemolítica y la trombocitopenia autoinmunitarias.

• **Disfunción celular mediada por anticuerpos:** la unión de los anticuerpos estimuladores a los receptores de la tirotropina (TSH) en las células tiroideas puede estimular la hipersecreción de hormonas tiroideas, lo que sucede en la enfermedad de Graves. La unión de los anticuerpos contra el receptor de acetilcolina en la unión neuromuscular puede bloquear la transmisión nerviosa y es la causa de la debilidad muscular en la miastenia grave.

18. Enumere las enfermedades importantes causadas por las reacciones de hipersensibilidad de tipo II citotóxicas.

▪ **Reacción transfusional:** se debe a la transfusión de sangre no compatible. La transfusión de sangre de un donante del grupo A a un receptor del grupo B provocará una reacción hemolítica masiva mediada por el anticuerpo frente al antígeno A natural del receptor.

▪ **Enfermedad hemolítica del recién nacido (eritroblastosis fetal):** esta reacción se produce a través de la placenta y está mediada por anticuerpos IgG maternos frente a los hematíes positivos para Rh del feto. Sólo se produce en madres Rh–, que se inmunizan frente al antígeno del grupo sanguíneo Rh durante la primera gestación de un feto Rh+.

▪ **Anemia hemolítica autoinmunitaria:** esta enfermedad se debe a la producción de anticuerpos frente a los hematíes propios que se unen a éstos y producen hemólisis. Se desconocen las causas de esta reacción inmunitaria.

▪ **Pénfigo vulgar:** esta enfermedad cutánea ampollosa se produce por anticuerpos frente a las proteínas que constituyen las uniones intercelulares (desmosomas) de la epidermis.

▪ **Síndrome de Goodpasture:** esta enfermedad pulmonar y renal se debe a anticuerpos que reaccionan con el colágeno de tipo IV de las membranas basales de los vasos glomerulares y pulmonares. Se podría denominar a estos anticuerpos citotóxicos, pero parece más adecuado considerarlos *membranotóxicos*.

19. ¿Cuáles son las características de las reacciones de hipersensibilidad mediadas por inmunocomplejos (tipo III)?

▪ La unión del anticuerpo a los antígenos forma complejos que no son eliminados por el sistema reticuloendotelial, sino que se depositan en los tejidos, donde inducen una reacción inflamatoria por activación del complemento (fig. 4-4).

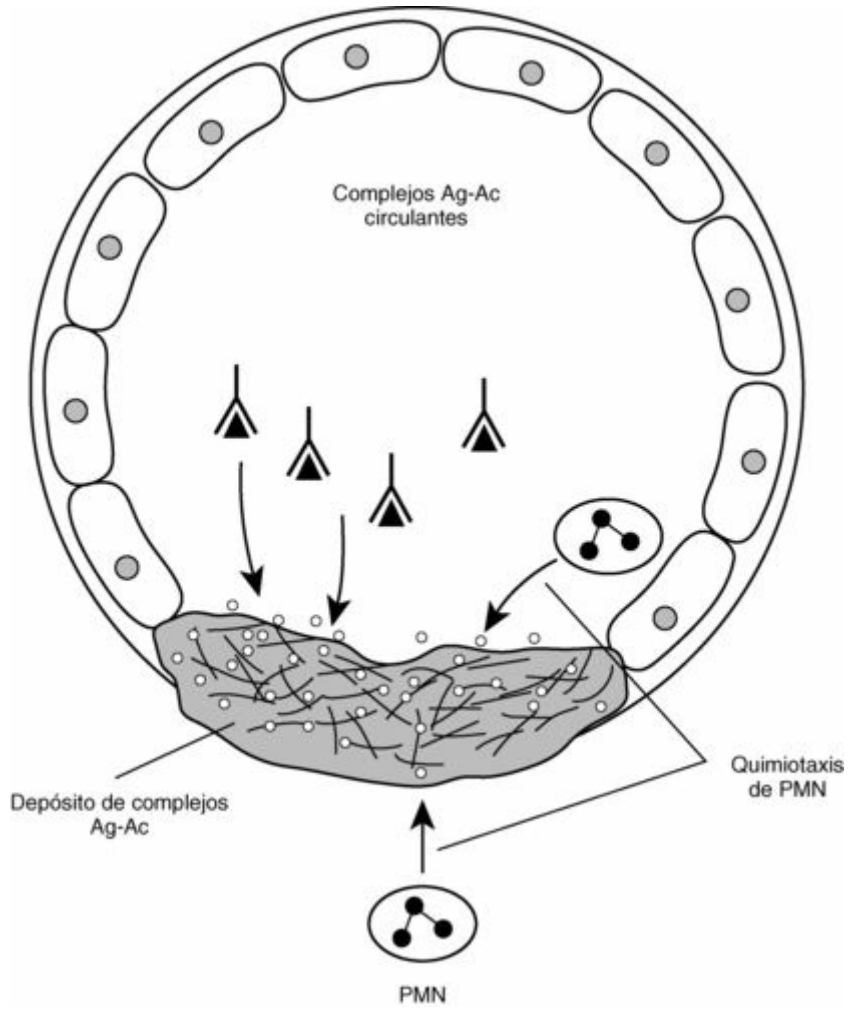


Figura 4-4. Reacción de hipersensibilidad de tipo III (mediada por inmunocomplejos). El depósito de inmunocomplejos determina la activación del complemento y la consiguiente entrada de células inflamatorias con destrucción de la pared vascular. *PMN,* Leucocitos polimorfonucleares.

▪ Estos complejos se pueden formar de forma local en el tejido o la circulación y luego se depositan en diversos tejidos. Sea cual sea el mecanismo, las regiones Fc de los anticuerpos IgG agregadas activan la vía del complemento y de este modo incrementan la permeabilidad vascular, activan a los neutrófilos y producen necrosis tisular.

▪ Los antígenos capaces de estimular una reacción de hipersensibilidad de tipo III pueden ser exógenos (p. ej., antígenos estreptocócicos, virus de la hepatitis B y heroína) y endógenos (p. ej., inmunoglobulinas y antígenos nucleares).

20. Enumere las enfermedades más importantes causadas por las reacciones de hipersensibilidad de tipo III.

- **Lupus eritematoso sistémico (LES):** esta enfermedad se debe a inmunocomplejos circulantes que se depositan en muchos órganos, sobre todo en la piel, las articulaciones y los riñones. Las células sanguíneas circulantes también se suelen afectar y aparece anemia, leucopenia y trombocitopenia.
- **Poliarteritis nudosa:** esta enfermedad afecta de forma típica a las arterias de mediano calibre de los órganos internos, la piel, el ojo y los nervios periféricos de forma impredecible.
- **Glomerulonefritis aguda postestreptocócica:** esta nefropatía suele producirse tras una infección faríngea por estreptococos, con formación de anticuerpos frente al estreptococo circulante, que se depositan en las membranas basales glomerulares.
- **Nefropatía membranosa:** en algunas formas de esta glomerulopatía de mecanismo inmunitario existen complejos antígeno-anticuerpo circulantes que se depositan en la vertiente epitelial de la membrana basal glomerular. La enfermedad suele cursar con un síndrome nefrótico en el que hay proteinuria masiva.
- **Enfermedad del suero:** la inyección de sueros extraños puede hacer que se formen inmunocomplejos circulantes que se depositan en muchos órganos. Suele debutar con un exantema cutáneo.

21. ¿Cuáles son las características de la hipersensibilidad mediada por células (tipo IV)?

▪ Está mediada principalmente por la interacción entre los linfocitos colaboradores TH1 CD4+ y los linfocitos T citotóxicos CD8+.

▪ Un ejemplo clásico es la reacción de la tuberculina: en un individuo sensibilizado de forma previa (exposición a *Mycobacterium tuberculosis*), la inyección intracutánea de un derivado purificado de proteína (PPD) de cultivos de *M. tuberculosis* ocasiona un enrojecimiento y unainduración tardíos (8-12 horas) en el lugar de la inyección. Alcanza el máximo a las 24-72 horas y después desaparece lentamente.

▪ Se caracteriza por la acumulación de células mononucleares (sobre todo linfocitos T CD4+) alrededor de los vasos pequeños (manguitos).

▪ Si el antígeno no es degradable, los linfocitos perivasculares se sustituyen por macrófagos que se asemejan al epitelio (macrófagos epitelioides) y que forman un granuloma (fig. 4-5).

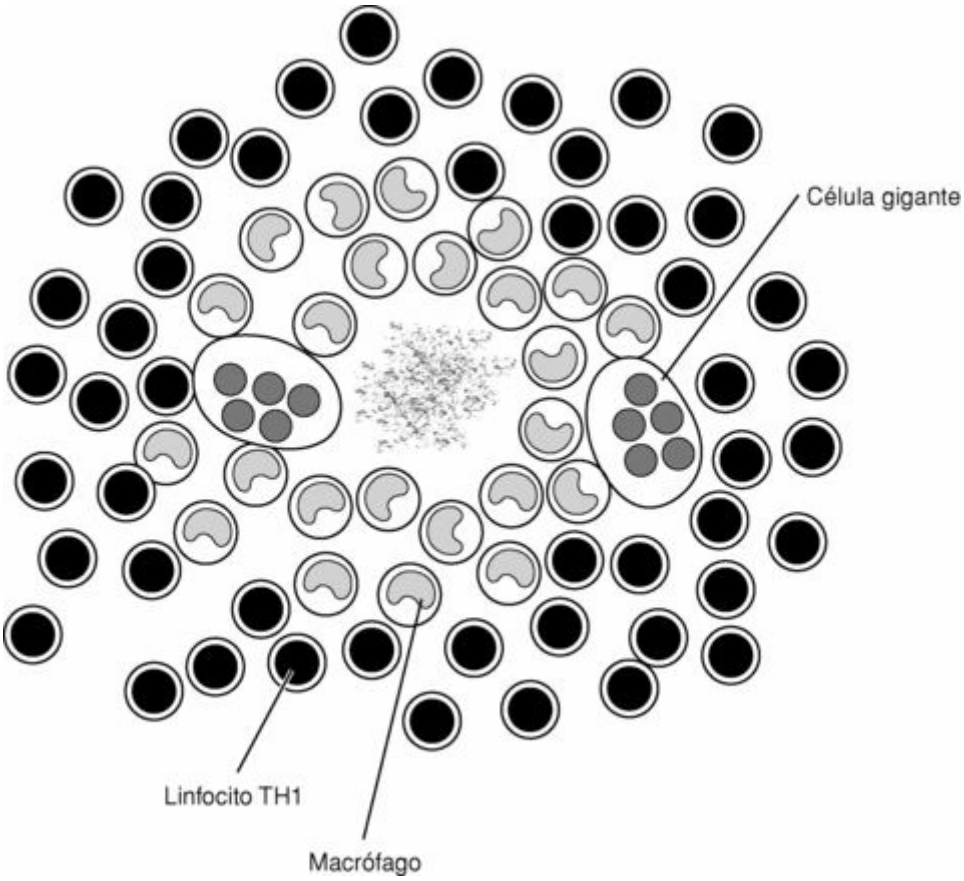


Figura 4-5. Reacción de tipo IV (celular). La característica de esta reacción son los granulomas constituidos por linfocitos colaboradores TH1, macrófagos epitelioides y, en ocasiones, células gigantes.

22. Enumere las enfermedades más importantes causadas por las reacciones de hipersensibilidad de tipo IV.

- Dermatitis de contacto (hiedra venenosa).
- Tuberculosis.
- Sarcoidosis.

23. ¿Qué tipo de injertos (trasplantes) existen?

- Aloinjerto: injerto entre individuos distintos a nivel genético.
- Autoinjerto: injerto de los tejidos propios de una misma persona.
- Isoinjerto: injerto de un gemelo idéntico (también llamado injerto singénico).

24. ¿Cuáles son las características de un rechazo hiperagudo del trasplante?

- Se produce a los pocos minutos del trasplante.
- Está mediado por anticuerpos antidonante preformados que existen en la circulación del receptor (p. ej., incompatibilidad ABO).
- Los antígenos del endotelio del órgano trasplantado son reconocidos por los anticuerpos preformados (IgM e IgG) capaces de activar el complemento y provocar trombosis y necrosis fibrinoide, tras la cual se produce una necrosis isquémica del órgano trasplantado.

25. ¿Cuáles son las características del rechazo agudo del trasplante?

▪ Se produce días o meses tras el trasplante o en cualquier momento tras la retirada del tratamiento inmunosupresor.

▪ Está mediado por mecanismos humorales (anticuerpos) y celulares (linfocitos T).

▪ La vasculitis es un rasgo destacado. Está mediada por anticuerpos frente al donante que atacan la pared vascular, con la consiguiente trombosis y engrosamiento de las arteriolas. Los cambios vasculares determinan la isquemia del órgano trasplantado.

▪ La acumulación intersticial de linfocitos es un rasgo importante. Se asocia a lesiones parenquimatosas (p. ej., epitelio tubular renal o de los miocitos cardíacos).

26. ¿Cuáles son las características del rechazo crónico del trasplante?

- Está causado principalmente por cambios vasculares (fibrosis de la íntima) acompañados de isquemia y pérdida de células parenquimatosas.
- Hay deterioro progresivo y gradual de la función del órgano trasplantado en un período de meses o años.

27. ¿Qué es la enfermedad injerto contra huésped (EICH)?

▪ Se produce porque los linfocitos T del donante reconocen los antígenos HLA del receptor como extraños y reaccionan frente a ellos.

▪ Se produce en el trasplante de médula ósea y de órganos sólidos, sobre todo cuando éstos albergan numerosas células linfoides.

▪ En la EICH aguda (que sucede en los primeros 90 días), los linfocitos T del donante atacan la piel del donante, el epitelio biliar y el epitelio intestinal. Esto determina en clínica un exantema maculopapuloso, diarrea secretora y signos de colestasis.

▪ El diagnóstico se confirma con la biopsia de colon, que muestra las características «lesiones explosivas de las criptas» (muerte extensa del epitelio de las criptas).

▪ En la EICH crónica (aparece entre 90 y 400 días) se produce destrucción de los apéndices cutáneos, fibrosis de la dermis e ictericia colestásica.

28. ¿Cómo se desarrolla la tolerancia inmunológica?

▪ La tolerancia es la incapacidad de desarrollar una respuesta inmunitaria ante un antígeno determinado.

▪ La autotolerancia es una situación normal en la que no se produce respuesta inmunológica frente a los antígenos propios (autoantígenos).

▪ La tolerancia es una consecuencia de la deleción de clones de linfocitos autorreactivos (T y B) en fases precoces de la vida. Se produce a nivel central en el timo y la médula ósea (tolerancia central) o en los tejidos periféricos (tolerancia periférica).

▪ En el proceso de deleción clonal, tanto central como periférico, juega un importante papel la activación de la vía de la apoptosis de Fas-ligando de Fas (CD95/CD95L).

▪ Otro mecanismo responsable de la autotolerancia es la anergia clonal, en la que los clones que no sufren deleción se vuelven inactivos por la ausencia de los factores coestimuladores necesarios para su activación (p. ej., la vía CD28/B7). Si este mecanismo fracasa, existe un tercer mecanismo de supresión periférica mediada por los linfocitos T en el cual éstos suprimen la activación de algunos linfocitos T autorreactivos.

▪ Algunos autoantígenos no son presentados a los linfocitos T durante el desarrollo (autoantígenos secuestrados y de las criptas); por eso, los linfocitos T específicos frente a este antígeno no se delecionan.

29. Defina qué es una enfermedad autoinmunitaria.

Las enfermedades autoinmunitarias se producen por una reacción inmunitaria frente a los autoantígenos. Pueden afectar a un solo órgano o ser multisistémicas.

30. ¿Cómo se desarrolla la autoinmunidad?

Falla la tolerancia periférica: la activación de clones anérgicos en fases posteriores de la vida tiene lugar porque una lesión tisular determina que este antígeno se presente con B-7 coestimulador en las APC.

Liberación de antígenos secuestrados: los antígenos que normalmente no están accesibles para las células del sistema inmunitario pasan a estarlo y se produce el desenmascaramiento de los antígenos de las criptas en presencia de inflamación (con regulación al alza de las vías coestimuladoras).

La predisposición genética adopta varias formas. La expresión de algunos alelos HLA determina una mayor susceptibilidad al desarrollo de la autoinmunidad. Las mutaciones (p. ej., de Fas-ligando de Fas) o los polimorfismos de los genes responsables de la tolerancia pueden aumentar la susceptibilidad a la autoinmunidad.

Las infecciones por virus y otros agentes vivos microscópicos pueden producir autoinmunidad por eliminar la reactividad cruzada, por la necrosis tisular (que condiciona la activación de clones anérgicos) o por estimulación general (producida por los denominados superantígenos) del sistema inmunitario.

31. ¿Por qué algunas enfermedades autoinmunitarias afectan a órganos aislados, mientras que otras son sistémicas?

La evolución de una reacción autoinmunitaria depende de la naturaleza del antígeno. Si la expresión del antígeno se limita a un solo órgano (p. ej., receptor para TSH de la glándula tiroides), la reacción autoinmunitaria se limitará a las células de dicho órgano. Cuantos más órganos expresen el mismo antígeno, más difusa será la enfermedad (enfermedad multiorgánica). Además, en las enfermedades autoinmunitarias sistémicas se pueden producir varios tipos de reacciones inmunitarias frente a autoantígenos distintos.

32. ¿Cuáles son los criterios diagnósticos del LES?

El LES es un ejemplo de enfermedad autoinmunitaria sistémica que puede afectar prácticamente a todos los órganos corporales. Se caracteriza por múltiples anticuerpos frente a autoantígenos, que no son específicos de órgano ni de especie. El LES afecta a mujeres jóvenes (en la tercera o cuarta década). Se dice que un paciente sufre un LES si cumple al menos 4 de los 11 criterios clínicos y de laboratorio de forma simultánea y/o acumulada durante cualquier intervalo de observación. Estos criterios los ha establecido el American College of Rheumatology:

1. Exantema malar («en alas de mariposa») en la cara.
2. Exantema discoide.
3. Fotosensibilidad (exantema por exposición al sol).
4. Úlceras orales.
5. Artritis (poliartritis no deformante).
6. Serositis (pleuritis y/o pericarditis).
7. Nefropatía (proteinuria >0,5 g/día; cilindros celulares como signos de glomerulonefritis).
8. Trastorno neurológico (convulsiones y/o psicosis).
9. Trastorno hematológico (leucopenia, linfopenia, trombocitopenia y anemia hemolítica).
10. Trastorno inmunológico (anticuerpos frente al ADN nativo o antígeno Smith [anti-Sm]; anticuerpos antifosfolípidos).
11. Anticuerpos antinucleares (si no se trata de un lupus inducido por fármacos).

Durante los brotes del LES, los pacientes suelen presentar fiebre, malestar, adelgazamiento y signos sistémicos de inflamación. Es frecuente encontrar el fenómeno de Raynaud (blanqueamiento de los dedos de manos y pies). Algunos pacientes desarrollan una endocarditis no bacteriana estéril (endocarditis de Libman-Sacks) y en ocasiones se describen algunas manifestaciones neurológicas y oculares. La insuficiencia renal y, las infecciones, son las causas de muerte más frecuentes.

33. ¿Son los anticuerpos antinucleares (ANA) diagnósticos de LES?

La inmunofluorescencia para medir ANA es positiva en casi todos los pacientes con LES, pero puede ser positiva también en otros muchos procesos autoinmunitarios, como la esclerosis sistémica, el síndrome de Sjögren y la dermatomiositis. Se encuentran también ANA en el 5-15% de pacientes sanos y su incidencia aumenta con la edad. La sensibilidad de esta prueba para el LES es alta, pero la especificidad es baja.

34. ¿Cuál es la mejor prueba serológica para el diagnóstico del les?

Los anticuerpos frente al ADN de doble cadena y los anticuerpos anti-Sm se consideran prácticamente diagnósticos de LES, pero sólo se encuentran en el 20-30% de los pacientes. Estas pruebas son muy específicas de LES, pero poco sensibles.

35. ¿Por qué tienen con frecuencia los pacientes con LES resultados positivos en las pruebas VDRL y RPR de la sífilis?

Muchos pacientes con LES (40-50%) tienen anticuerpos frente a los fosfolípidos, que con frecuencia reaccionan con el antígeno cardiolipina empleado como reactivo en estas pruebas serológicas para la sífilis. Esta reactividad cruzada puede justificar los resultados falsos positivos de estas pruebas en los enfermos con LES.

36. ¿Qué es el anticoagulante lúpico?

Los pacientes con LES pueden sufrir trastornos de la coagulación, característicos del síndrome por anticuerpos antifosfolípidos. Los anticuerpos presentes en este síndrome pueden prolongar el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa). Se puede encontrar anticoagulante lúpico en la sangre de estos pacientes. Es paradójico que los pacientes con un síndrome de anticuerpos antifosfolípidos sufran trombosis arteriales y venosas de repetición.

37. ¿Supone el LES materno algún peligro para la descendencia?

El LES se puede transmitir a la descendencia. Los estudios familiares, en gemelos y étnicos sugieren una predisposición genética al LES, que se hereda como una enfermedad multifactorial. La incidencia de enfermedad en niños nacidos de madres con LES oscila entre el 2 y el 7%.

El síndrome del lupus neonatal es un proceso infrecuente causado por la transferencia transplacentaria de autoanticuerpos IgG de una madre con enfermedad autoinmunitaria. Se produce exantema cutáneo, citopenias en sangre, hepatoesplenomegalia, miocarditis y serositis. Los síntomas desaparecen en general en 6-8 meses.

Puntos Clave: Inmunopatología ☑

1. El sistema inmunitario está formado por linfocitos T y B y células accesorias que reaccionan con antígenos extraños y endógenos.
2. Existen cuatro reacciones de hipersensibilidad que son la base de la mayor parte de las enfermedades inmunológicas.
3. El lupus sistémico es el prototipo de enfermedad autoinmunitaria sistémica e ilustra cómo se desarrollan las lesiones tisulares y el uso de autoanticuerpos para el diagnóstico.
4. El SIDA, una enfermedad que cursa con inmunodeficiencia adquirida, se caracteriza por infecciones secundarias importantes que se desarrollan de forma típica en personas inmunodeprimidas.

38. ¿Cuáles son los hallazgos microscópicos más característicos en el LES?

El LES se caracteriza por un depósito generalizado de inmunocomplejos en los tejidos.

- **Piel:** depósitos granulares de inmunocomplejos a lo largo de la membrana basal dermoepidérmica.
- **Riñones:** depósitos de inmunocomplejos en los glomérulos, los vasos sanguíneos y las membranas basales tubulares.
- **Corazón:** se reconocen depósitos de inmunocomplejos en las válvulas, sobre todo en la mitral.

39. ¿Cuál es el tipo de afectación renal en el les?

Casi todos los pacientes con LES muestran algunos signos de nefropatía. La gravedad de la lesión renal varía y la biopsia renal puede ser de cinco clases:

- **Clase I:** biopsia normal (infrecuente).
- **Clase II:** glomerulonefritis lúpica mesangial. Se caracteriza por la expansión de la matriz intercapilar y un ligero incremento del número de células mesangiales.
- **Clase III:** glomerulonefritis proliferativa focal. Se caracteriza por una proliferación segmentaria de células endoteliales y mesangiales asociadas a infiltración por neutrófilos de menos del 50% de todos los glomérulos.
- **Clase IV:** glomerulonefritis proliferativa difusa. Se trata de la variante más grave de LES renal. La mayor parte de los glomérulos muestran una hipercelularidad global, en ocasiones con medias lunas que llenan el espacio de Bowman.
- **Clase V:** glomerulonefritis membranosa. Se caracteriza fundamentalmente por el engrosamiento de las paredes capilares y un depósito granular subepitelial de inmunocomplejos a lo largo de las membranas basales glomerulares.

40. Describa la enfermedad cardíaca del LES.

- Pericarditis (la más frecuente).
- Endocarditis (Libman-Sacks).
- Miocarditis inespecífica.
- Aterosclerosis coronaria acelerada.

41. ¿Qué es el lupus eritematoso discoide?

El lupus discoide es un trastorno cutáneo crónico caracterizado por placas discoides eritematosas bien delimitadas, que se localizan de forma típica en la cara y el cuero cabelludo, pero que no se asocian a síntomas sistémicos (extracutáneos).

- Es típica la ausencia de anticuerpos frente al ADN de doble cadena.
- En estos pacientes existe un 5-10% de riesgo de enfermedad sistémica (LES).

42. ¿Qué es el lupus eritematoso inducido por fármacos?

Los ANA positivos y los síntomas típicos de LES se pueden desarrollar tras la administración de diversos fármacos (p. ej., hidralazina para la hipertensión). Es típico que los síntomas desaparezcan tras interrumpir el fármaco. El lupus eritematoso inducido por fármacos se diferencia del LES en que:

- No se asocia a anticuerpos frente al ADN de doble cadena.
- Existen anticuerpos frente a las histonas en el 95% de las personas afectadas.
- Es rara la afectación renal.
- En los pacientes puede haber susceptibilidad genética, por la frecuente asociación al HLA-DR4.

43. ¿Qué es el síndrome de Sjögren?

El síndrome de Sjögren se debe a la destrucción autoinmunitaria de las glándulas lagrimales, lo que provoca sequedad ocular (xeroftalmia), y de las glándulas salivales, lo que produce sequedad de boca (xerostomía). Puede ocurrir de forma aislada (síndrome de Sjögren primario) o como un síndrome secundario asociado a otras enfermedades autoinmunitarias (artritis reumatoide, LES y esclerodermia). Las siguientes características son típicas:

- Afecta sobre todo a mujeres de 35-45 años (el 90% de los enfermos son mujeres).
- Se encuentran anticuerpos frente a las ribonucleoproteínas (SS-A/Ro y SS-B/La) en aproximadamente un 80% de los pacientes.
- Las glándulas salivales y lagrimales se infiltran por linfocitos y están aumentadas de tamaño.
- Los pacientes con síndrome de Sjögren muestran un riesgo elevado de sufrir un linfoma.

44. ¿Qué es la esclerodermia?

La esclerodermia, también llamada esclerosis sistémica, es una enfermedad sistémica caracterizada por una lesión microvascular y una fibrosis excesiva asociada a signos de autoinmunidad celular y humoral que afectan a la piel y a muchos órganos internos.

- Un factor precipitante desconocido determina la activación de los linfocitos. Las citocinas producidas por los linfocitos activados estimulan la producción de colágeno en los fibroblastos, lo que provoca la fibrosis.
- La lesión microvascular produce lesiones tisulares isquémicas.
- Son frecuentes los autoanticuerpos, lo que sugiere una naturaleza inmunológica de la enfermedad.
  - Los ANA (50%) son poco específicos y se describen en otras enfermedades autoinmunitarias.
  - Los anticuerpos frente a la ADN topoisomerasa I (anti-Scl 70) se encuentran en el 50% de los pacientes y son muy específicos de la esclerosis sistémica.
  - Los anticuerpos frente al centrómero (30%) son menos específicos, pero se encuentran en un 90% de los pacientes con el subtipo CREST de esclerosis sistémica (v. pregunta 46).

45. ¿Cuáles son los hallazgos anatomopatológicos en la esclerodermia?

▪ **Piel:** hay atrofia e inflamación perivascular linfocitaria con edema seguida de fibrosis, pérdida de los anejos cutáneos y engrosamiento hialino de arteriolas y capilares.

▪ **Tubo digestivo:** se produce afectación del esófago y, en menor medida, del intestino delgado y se observa atrofia muscular con fibrosis progresiva.

▪ **Sistema musculoesquelético:** sinovitis y miositis.

▪ **Riñones:** los cambios más llamativos se producen en las arterias y arteriolas interlobares . Corresponden a engrosamiento intimal con estenosis de la luz y degeneración mixoide con necrosis fibrinoide.

▪ **Pulmones:** fibrosis y grados variables de engrosamiento de la pared vascular.

46. ¿Qué es el síndrome CREST?

El síndrome CREST es una forma de esclerodermia limitada. La mayoría de los pacientes (90%) tienen anticuerpos anticentrómero. La afectación de los órganos internos es mínima. Los rasgos típicos son:

- **C**alcinosis: calcificación del tejido subcutáneo.
- Fenómeno de **R**aynaud: espasmo de las arterias digitales con acrocianosis.
- Disfunción **E**sofágica: pérdida de la motilidad que provoca disfagia.
- E **S**clerodactilia: deformidad en flexión de los dedos de las manos a modo de pinza.
- **T**elangiectasia: dilatación de los pequeños vasos cutáneos preexistentes que cursa como máculas rojizas.

47. Defina las miopatías inflamatorias.

En este término se incluyen varias enfermedades autoinmunitarias caracterizadas por la inflamación de los músculos esqueléticos (miositis) con debilidad muscular. Se encuentran autoanticuerpos, como los ANA, en un 50% de los pacientes, aunque su especificidad es baja. El anticuerpo Jo-1 (anticuerpo frente a la histidil-t-ARN sintetasa) es más específico, pero sólo se encuentra en un 25% de los pacientes. Las entidades más importantes son:

- Dermatomiositis.
- Polimiositis.
- Miositis por cuerpos de inclusión.

48. ¿Qué diferencia la dermatomiositis de la polimiositis?

La polimiositis es una enfermedad autoinmunitaria que afecta a los músculos esqueléticos. Puede producirse de forma aislada o asociarse a lesiones cutáneas, en cuyo caso se llama dermatomiositis. Ambos procesos tienen las siguientes características:

- Afectación preferente de la porción proximal de las extremidades.
- Dolor y debilidad muscular proximal simétrica.
- Hallazgos histopatológicos de infiltrados de linfocitos y macrófagos y lesiones en las fibras musculares.
- Elevación de la creatina cinasa (CK) sérica.

Los pacientes con dermatomiositis muestran lesiones cutáneas típicas. La dermatomiositis de la infancia se asocia a un exantema en heliotropo (coloración rojo-purpúrea, sobre todo en los párpados superiores).

49. Enumere las principales formas de polimiositis/dermatomiositis.

- La polimiositis primaria aparece de forma aislada.
- Dermatomiositis.
- Dermatomiositis de la infancia:
  - Dermatomiositis asociada a tumores malignos.
  - Dermatomiositis/polimiositis secundaria asociada a otras enfermedades autoinmunitarias.

50. Defina qué es una inmunodeficiencia.

- La existencia de defectos cuantitativos o cualitativos del sistema inmunitario.
- Puede afectar a las células y componentes de:
  - Mecanismos defensivos naturales (p. ej., defectos de los fagocitos y de la defensa mediada por el complemento).
  - Inmunidad adquirida con participación de los linfocitos B y T.
- Se asocia a un aumento de la susceptibilidad a las infecciones y los síndromes linfoproliferativos.

51. Clasifique las inmunodeficiencias.

- **Primarias:** se incluyen muchas deficiencias congénitas, en su mayor parte genéticas, de uno o más componentes del sistema inmunitario.
- **Secundarias:** se incluyen numerosas deficiencias adquiridas de uno o más componentes del sistema inmunitario pueden estar causadas por infección, malnutrición, fármacos, radiación, cáncer o autoinmunidad.

52. ¿Cuáles son las manifestaciones características de las inmunodeficiencias primarias?

- Aparición precoz, en general entre los 6 meses y los 2 años de edad.
- Infecciones de repetición.

53. ¿Cómo se clasifican las inmunodeficiencias primarias?

- Deficiencias de linfocitos B:
  - Agammaglobulinemia ligada al X (tipo Bruton).
  - Inmunodeficiencia común variable.
  - Deficiencia aislada de IgA.
- Deficiencias de linfocitos T:
  - Síndrome hiper-IgM.
  - Síndrome de DiGeorge.
- Inmunodeficiencia combinada grave.

54. ¿Cuáles son las características de la agammaglobulinemia ligada al X de Bruton?

▪ Incapacidad de ensamblar moléculas de inmunoglobulinas completas por una mutación del gen *btk* (la tirosina cinasa de Bruton) localizado en el cromosoma Xq21.2-22.

▪ Ausencia o marcada reducción de la concentración de todas las clases de inmunoglobulinas (agammaglobulinemia).

▪ Afecta a los varones (enfermedad ligada al X).

▪ Los síntomas aparecen después de los 6 meses de edad. Es típico un aumento de la incidencia de otitis media e infecciones cutáneas y respiratorias causadas por *Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae* o *Staphylococcus aureus.* Durante los primeros 6 meses, el lactante queda protegido por los anticuerpos adquiridos de la madre y las infecciones sólo aparecen cuando se han eliminado estos anticuerpos del cuerpo del lactante.

55. ¿Cuáles son las características de la inmunodeficiencia común variable?

- Aparición al final de la infancia de hipogammaglobulinemia e infecciones de repetición.
- Afecta por igual a niños y niñas.
- Elevada frecuencia de tumores malignos (cáncer gástrico y linfoma) en fases posteriores de la vida.

56. ¿Cuáles son las características de la inmunodeficiencia aislada de IgA?

La deficiencia aislada de IgA es la inmunodeficiencia congénita más frecuente y afecta a 1:850 personas, muchas de las cuales están asintomáticas. Dado que la IgA es la principal inmunoglobulina de las secreciones mucosas (respiratorias, digestivas y del aparato urogenital), la deficiencia de IgA se caracteriza por sinusitis de repetición, infecciones pulmonares y urinarias y diarreas repetidas.

57. ¿Cuál es la patogenia del síndrome hiper-IgM ligado al X?

Las personas afectadas muestran elevadas concentraciones de anticuerpos IgM e IgD, pero bajas de IgG, IgA e IgE, lo que indica que existe un defecto en el cambio de isotipo.

- El defecto primario afecta a los linfocitos T CD4+, que son responsables de la producción de los cofactores precisos para la estimulación de los linfocitos B y el cambio de isotipo.
- La causa es una mutación del gen del cromosoma X que codifica CD40L. Esta proteína se expresa en los linfocitos CD4+ y se comporta como un ligando que se une al receptor de la superficie de los linfocitos B (CD40). La unión de este ligando es importante para la activación de los linfocitos B.
- Los pacientes presentan infecciones piógenas y son susceptibles a la infección por *Pneumocystis jiroveci*.

58. ¿Qué es el síndrome de DiGeorge?

- Es una deficiencia de linfocitos T debida a un desarrollo anómalo del timo.
- Forma parte del síndrome CATCH 22: malformaciones cardíacas, deficiencia de linfocitos T, paladar hendido, hipocalcemia; este síndrome se debe a una deleción del cromosoma 22q11.

59. ¿Cuáles son las características de la inmunodeficiencia combinada grave (IDCG)?

- Hay una importante susceptibilidad a las infecciones graves y repetidas por hongos *(Candida albicans),* virus y bacterias.
- Marcada reducción de las respuestas inmunitarias humorales (anticuerpos) y celulares (linfocitos T).
- Está ligada al cromosoma X (afectación típica de varones); la mutación afecta al gen que codifica los receptores de citocinas.

60. ¿Cuáles son las enfermedades más frecuentes secundarias a deficiencias del sistema del complemento?

- La deficiencia de C2 aumenta la susceptibilidad a las infecciones y a un síndrome de tipo LES.
- La deficiencia del inhibidor de C1 ocasiona el angioedema hereditario (episodios de edema de las mucosas).

61. ¿Qué es el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida)?

El SIDA es una enfermedad infecciosa causada por los virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se caracteriza por una importante supresión del sistema inmunitario con susceptibilidad a las infecciones, los trastornos neurológicos y los tumores malignos.

62. ¿Cuáles son las principales características del vih?

Se reconocen dos formas distintas, aunque estrechamente relacionadas, de patógenos humanos a nivel genético: VIH-1 y VIH-2. Ambos son virus ARN de la familia de los retrovirus. Este retrovirus expresa la proteína de superficie celular gp120, que se une a la molécula de superficie CD4+ de los linfocitos T colaboradores. El ADN proviral sintetizado mediante transcripción inversa en las células infectadas se integra en el ADN nuclear del huésped.

63. ¿Cómo se transmite el VIH?

- Contacto sexual: homosexual (masculino) y heterosexual (varón-mujer y mujer-varón).
- Inoculación parenteral: adictos a drogas intravenosas y receptores de sangre y hemoderivados.
- Transmisión de la madre infectada al niño: transmisión transplacentaria, transmisión durante el parto y la lactancia.

64. ¿Cuál es la patogenia del sida?

▪ Las dianas primarias del VIH son los linfocitos T CD4+, aunque los virus también invaden los macrófagos y las células dendríticas.

▪ El VIH se liga a la molécula CD4, que se comporta como un receptor de alta afinidad, pero la infección necesita correceptores: CCR5 y CXCR4 (receptores para las quimiocinas).

▪ Tras internalizarse, el genoma viral sufre una transcripción inversa que culmina en la formación del ADN proviral (ADNc).

▪ En las células en división, el ADNc se integra al genoma del huésped.

▪ Tras la estimulación antigénica, el ADN proviral se transcribe y se producen partículas completas del virus, que pueden causar la muerte celular.

▪ De este modo se reducen los linfocitos T CD4+ y aparece una infección productiva persistente de los macrófagos, los monocitos y las células de Langerhans.

65. ¿Cuál es la evolución natural y cuáles son las fases de la infección por vih?

▪ **Fase aguda o precoz:** enfermedad aguda autolimitada unas 3-6 semanas tras la infección. Se produce un elevado número de virus e infección generalizada de los órganos linfoides.

▪ **Fase crónica o media:** no se producen síntomas ni adenopatías persistentes durante varios años. Hay infecciones menores.

▪ **Final, crisis:** fiebre de larga duración, infecciones oportunistas graves, neoplasias secundarias y enfermedades neurológicas. Suele aparecer a los 7-10 años de la fase crónica.

66. ¿Cómo se confirma la sospecha clínica de sida?

▪ Se realizan pruebas de laboratorio para detectar anticuerpos frente a las proteínas del VIH.

▪ Seroconversión (presencia de anticuerpos frente al VIH en un paciente arreactivo previamente), que suele ocurrir a los 6 meses de la exposición al VIH.

▪ La detección de la infección durante la ventana serológica previa a la seroconversión obliga a detectar antígenos o ARN viral.

67. ¿Cuáles son las infecciones oportunistas más frecuentes en el sida?

Las infecciones oportunistas son responsables de la inmensa mayoría de las muertes en estos pacientes. Estas infecciones son:

- Neumonía por *P. jiroveci*.
- Infecciones por *C. albicans* de la boca, esófago, vagina y pulmones.
- Enteritis por *Citomegalovirus* y neumonitis.
- Infección por micobacterias atípicas *(M. avium-intracellulare)* del tubo digestivo.
- Meningitis por *Cryptococcus neoformans.*
- Enteritis por *Cryptosporidium.*

68. ¿Cuáles son las neoplasias más frecuentes asociadas a la infección por vih?

- Sarcoma de Kaposi.
- Linfoma no Hodgkin.
- Carcinoma del cuello uterino.
- Carcinoma epidermoide cutáneo.

69. ¿Cuáles son las secuelas neurológicas de la infección por vih?

Es frecuente la afectación del sistema nervioso central (clínica en el 40-60% de los casos), que puede adoptar diversas formas:

- Enfermedades relacionadas con el VIH:
  - Meningitis aséptica.
  - Complejo demencia-SIDA.
- Infecciones oportunistas: virales (citomegalovirus y virus del herpes simple), micóticas (*Coccidioides* y *Cryptococcus*) y por protozoos *(Toxoplasma gondii)*.
- Neoplasias (linfomas).

70. ¿Qué es el amiloide?

El amiloide es una sustancia proteica que se deposita entre las células de diversos tejidos y órganos en diversas situaciones clínicas.

- El nombre deriva de que se tiñe de forma parecida al almidón (es positivo con PAS [ácido peryódico de Schiff]).
- Esta sustancia amorfa, hialina y eosinófila extracelular se reconoce con el microscopio óptico.
- Los amiloides son distintos a nivel químico.
- Los amiloides tienen propiedades físicas típicas. Todos ellos, independientemente de su composición bioquímica, forman fibrillas largas no ramificadas (7,5-10 mm). Mediante difracción de electrones se disponen en bandas-beta plegadas.
- Es típica la positividad con rojo Congo. Con microscopio de luz polarizada, las fibrillas de amiloide teñidas con rojo Congo muestran una birrefringencia verde-manzana.

71. ¿Cuáles son las tres formas bioquímicas más frecuentes del amiloide?

▪ **AL:** esta forma de amiloide está constituida por cadenas ligeras de inmunoglobulinas y se encuentra en el mieloma múltiple.

▪ **AA:** esta proteína asociada al amiloide se sintetiza en el hígado (en forma de la proteínaprecursora del amiloide A sérico [SAA]). Esta forma se encuentra depositada en los tejidos de pacientes con infecciones crónicas supurativas (p. ej., bronquiectasias y osteomielitis).

▪ **Aβ :** este tipo de amiloide se describe en la enfermedad de Alzheimer (proteína β-amiloide).

72. ¿Qué es la amiloidosis?

La amiloidosis incluye a un grupo de enfermedades caracterizado por el depósito de amiloide en diversos órganos:

- El depósito de amiloide puede ser una enfermedad primaria (p. ej., en el mieloma múltiple) o una forma secundaria durante la evolución de enfermedades inflamatorias o de otro tipo.
- La enfermedad puede estar limitada (localizada) a un solo órgano o ser sistémica.
- Algunas variantes pueden ser hereditarias.

73. ¿Cuáles son las características de la amiloidosis primaria?

- Hay depósito sistémico de amiloide de tipo AL.
- Se asocia a neoplasias de células plasmáticas y linfomas B.
- Cursa con gammapatía monoclonal (inmunoglobulinas completas o sólo cadenas ligeras) identificada mediante la electroforesis del suero.

74. ¿Cuáles son las características de la amiloidosis sistémica secundaria?

- Hay una enfermedad de base (p. ej., tuberculosis, osteomielitis crónica, artritis reumatoide y cáncer) u otros trastornos (abuso de heroína).
- Depósito generalizado de proteína AA en muchos órganos.

75. ¿Cuáles son las características de la amiloidosis del envejecimiento?

- Depósito sistémico de amiloide en ancianos (séptima y octava décadas).
- Frecuente afectación del corazón (amiloidosis cardíaca).

76. ¿Cuáles son los órganos que con más gravedad se afectan en la amiloidosis sistémica?

▪ **Riñones:** ambos riñones aparecen aumentados de tamaño, pálidos y céreos. Se encuentra depósito de amiloide a nivel del mesangio glomerular, intersticial y de la pared vascular.

▪ **Bazo:** se produce esplenomegalia por depósitos nodulares (foliculares) (bazo de sagú) o en forma de mapa (pulpa roja) (bazo lardáceo).

▪ **Hígado:** hepatomegalia, amiloide extracelular con atrofia por compresión de los hepatocitos.

▪ **Vasos pequeños:** muchos órganos muestran depósitos vasculares de amiloide y esto permite establecer el diagnóstico en muestras de biopsia de la grasa, la encía o el recto.

Páginas En Internet

1. http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000818.htm
2. http://www.merck.com/mmhe/sec16/ch184/ch184a.html
3. http://www.pathguy.com

Bibliografía

1. Akdis, C.A., Allergy and hypersensitivity: mechanisms of allergic disease, *Curr Opin Immunol* **18** (2006) 718-726.
2. Cohn, S.E.; Clark, R.A., Sexually transmitted diseases, HIV, and AIDS in women, *Med Clin North Am* **87** (2003) 971-995.
3. Cooper, M.A.; Pommering, T.L.; Koranyi, K., Primary immunodeficiencies, *Am Family Physician* **68** (2003) 2001-2008.
4. D'Cruz, D.P.; Khamashta, M.A.; Hughes, G.R., Systemic lupus erythematosus, *Lancet* **369** (2007) 587-596.
5. Kamradt, T.; Mitchison NA, Tolerance and autoimmunity, *N Engl J Med* **344** (2001) 655-664.
6. Klein, J.; Sato, A, The HLA system. First of two parts, *N Engl J Med* **343** (2000) 702-705.
7. Lekstrom-Himes, J.A.; Gallin, J.I., Advances in immunology: immunodeficiency diseases caused by defects in phagocytes, *N Engl J Med* **343** (2000) 1703-1714.
8. Rosenwasser L, New insights into the pathophysiology of allergic rhinitis, *Allergy Asthma Proc* **28** (2007) 10-15.
9. Stabinski, L.; Pelley, K.; Jacob, S.T.; *et al.*, Reframing HIV and AIDS, *Br Med J* **327** (2003) 1101-1103.

Capítulo 5. Neoplasia

Ivan Damjanov, MD, PhD

1. Defina neoplasia.

Neoplasia significa «nuevo crecimiento». El anatomopatólogo británico Sir Rupert Willis la definió del siguiente modo: una neoplasia es una masa anómala de tejido, cuyo crecimiento supera al de los tejidos normales sin coordinarse con ellos y que persiste con ese crecimiento excesivo tras interrumpirse los estímulos que indujeron el cambio.

A diferencia de lo que sucede en las células normales, el crecimiento de las células neoplásicas es:

- **Autónomo:** el crecimiento de las células neoplásicas es independiente de los factores de crecimiento y de los mecanismos de regulación activos que funcionan en los tejidos normales.
- **Excesivo:** este exceso se pone de manifiesto en el tamaño del crecimiento y la duración de la proliferación.
- **Desorganizado:** las estructuras formadas por las células tumorales se diferencian de los tejidos normales y no se ajustan en el esquema de organización global del cuerpo normal.

2. Defina otras palabras importantes empleadas en el estudio de las neoplasias.

▪ **Tumor significa literalmente hinchazón:** este término se emplea como sinónimo de neoplasia. Desde el punto de vista clínico, los tumores pueden ser benignos (inocuos, de comportamiento inocente) o malignos (malos, ominosos, potencialmente mortales).

▪ **Cáncer:** sinónimo de tumor maligno.

▪ **Oncología:** ciencia dedicada al estudio de los tumores (el término griego *oncos* equivale al término latino *tumor,* que significa «hinchazón»).

3. ¿Qué son los hamartomas y los coristomas?

▪ Un hamartoma es una masa constituida por células y tejidos nativos del órgano en el que estas estructuras se originan, en general durante el desarrollo fetal. Se pueden mencionar los siguientes ejemplos:

- **Nevo (nevo melanocítico):** este hamartoma cutáneo es un agregado de células pigmentarias que normalmente están dispersas por la piel.
- **Hamartoma pulmonar:** masa constituida por cartílago, epitelio bronquial y células musculares lisas.

▪ Un coristoma es una masa constituida por células o tejidos normales en una localización equivocada. Se llama también ectopia. Ejemplos de este proceso son:

- Coristoma pancreático a nivel gástrico o hepático.
- Tejido encefálico ectópico en la cavidad nasal.

4. Defina displasia.

La displasia es un crecimiento y diferenciación anómalos. Este término puede usarse con un significado oncológico o de trastorno del desarrollo. En este último caso describe alteraciones morfogenéticas (p. ej., riñones displásicos), mientras que en oncología se emplea para describir un crecimiento y maduración desordenados de las células que no son normales, pero tampoco claramente malignas. Este tipo de displasia se considera un proceso premaligno, precursor de una neoplasia infiltrante. La displasia se puede interpretar también como una fase de transición que relaciona la neoplasia con la hiperplasia y la metaplasia. Éstos son algunos ejemplos:

- **Displasia escamosa del cérvix:** la displasia se puede graduar en leve, moderada o grave (grados I, II o III). La displasia grave no se puede distinguir bien del carcinoma in situ. Para evitar errores de comprensión, la displasia y el carcinoma de cérvix se agrupan bajo el nombre de *neoplasia intraepitelial cervical,* que se gradúa como leve, moderada o grave.
- **Displasia hepatocitaria:** se sabe bien que los hepatocarcinomas aparecen con mayor frecuencia en la cirrosis secundaria a la hepatitis por virus B y C. Este hígado con alteraciones anatomopatológicas puede contener células preneoplásicas que se reconocen en los cortes histológicos por tener núcleos grandes e irregulares con nucléolos prominentes.

5. ¿Qué es la anaplasia?

Las células somáticas adultas son diferenciadas, es decir, expresan genes de una forma específica para cada tejido. La anaplasia de las células tumorales se define como la falta de diferenciación. Las células tumorales anaplásicas se distinguen de las células normales y los anatomopatólogos las reconocen como «atípicas». Las características más frecuentes en la anaplasia son:

- **Pleomorfismo:** variación del tamaño y la forma de los núcleos.
- **Núcleos hipercromáticos:** la cromatina de los núcleos está aumentada de cantidad y muestra una distribución irregular («agregada»).
- **Mitosis atípicas:** pueden ser tripolares (parecidas al «logotipo de la marca Mercedes») o multipolares, a diferencia de las mitosis normales bipolares.
- **Aumento de la relación entre núcleo y citoplasma:** de forma que recuerdan a las células embrionarias.
- **Células muy alteradas:** incluidas las células gigantes.

Puntos Clave: Neoplasia ☑

1. Los tumores se clasifican y denominan según sus características clínicas y anatomopatológicas, que se deben correlacionar para determinar el pronóstico y el tipo de tratamiento en cada caso.
2. La mayor parte de los tumores se pueden clasificar en benignos o malignos.
3. Las metástasis, una característica propia de los tumores malignos, son un proceso comlejo secundario a transferencia de células tumorales desde su lugar de origen a órganos alejados.

6. ¿Cómo se clasifican las neoplasias en clínica?

Las neoplasias se clasifican como benignas o malignas según su comportamiento clínico. Los tumores benignos se asocian a un pronóstico bueno, mientras que los malignos tienen mal pronóstico y son potencialmente mortales. En algunos tipos tumorales, como los ováricos, se reconoce una tercera categoría. Estos tumores se llaman *tumores de malignidad límite (borderline)* o *de bajo potencial maligno*. Si se reconocen de forma precoz y se resecan quirúrgicamente, el pronóstico de estos tumores límite es excelente (supervivencia a los 5 años >95%); pero sin tratamiento, provocan metástasis y matan a los pacientes.

7. ¿Cuál es la base de la clasificación histopatológica o histogenética de los tumores?

Es frecuente que los tumores conserven muchos de los rasgos histológicos del tejido de origen. Por ejemplo, un carcinoma epidermoide se parece al epitelio escamoso normal, mientras que un papiloma de células transicionales de la vejiga urinaria se reviste de un epitelio transicional que se parece al urotelio normal. Según estos datos microscópicos, es posible determinar la composición del tumor y en muchos casos reconstruir la histogenia de la mayor parte de ellos (término derivado de los términos grecolatinos *histo,* que significa «tejido», y *genesis,* que significa «desarrollo»). La clasificación histopatológica-histogenética de los tumores se usa mucho para ampliar la clasificación clínica. Sirve como base para elegir el tratamiento y establecer el pronóstico de la enfermedad neoplásica en cada caso concreto.

8. ¿Cuál es la diferencia entre un carcinoma y un sarcoma?

La mayor parte de los órganos humanos (salvo el sistema nervioso) están constituidos por células epiteliales, células del tejido conjuntivo o ambas. Los tumores malignos de origen epitelial se llaman carcinomas, mientras que los sarcomas son tumores malignos derivados del tejido conjuntivo. Las células epiteliales de los carcinomas forman nidos que se rodean de un estroma conjuntivo no neoplásico, mientras que en los sarcomas las células tumorales se mezclan con las células estromales no neoplásicas.

Véase la figura 5-1.

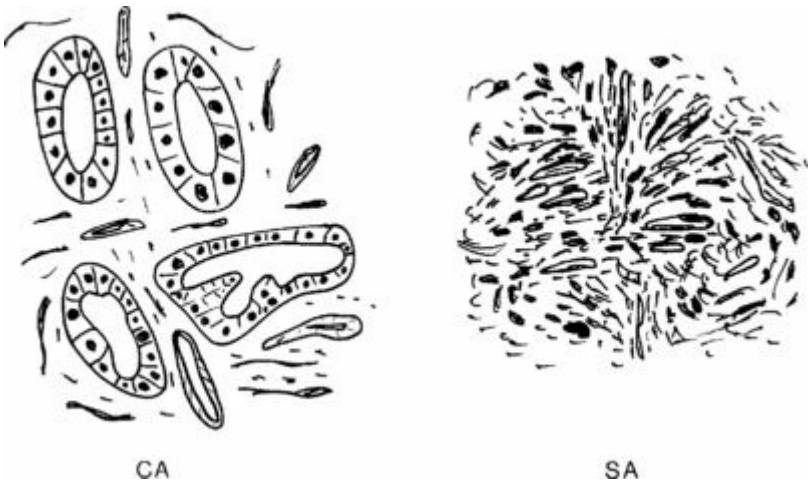


Figura 5-1. Carcinoma y sarcoma. El carcinoma (CA) está constituido por células epiteliales malignas rodeadas de un estroma que alberga fibroblastos, colágeno y vasos sanguíneos. Dado que las células epiteliales forman glándulas, este tumor se puede llamar adenocarcinoma. El sarcoma (SA) está constituido por células del tejido conjuntivo (mesenquimales) malignas que se confunden de forma imperceptible con otras células mesenquimales no neoplásicas que constituyen el estroma del tumor. Los vasos sanguíneos están incluidos en el estroma de este sarcoma, pero no se pueden ver tan bien como en el estroma laxo del carcinoma.

9. ¿Existen equivalentes benignos para los carcinomas y los sarcomas?

Sí. Los tumores benignos reciben su nombre añadiendo el sufijo *-oma* a la célula de origen. Por tanto, un tumor benigno originado en los fibroblastos se llama fibroma; un tumor de las células grasas, lipoma; un tumor de las células musculares lisas, leiomioma; un tumor de las células musculares estriadas, rabdomioma, y un tumor benigno originado en el hueso, osteoma.

Los tumores epiteliales benignos se podrían denominar epiteliomas, pero este término no es lo bastante específico y no se utiliza. Por eso, los tumores epiteliales benignos reciben una serie de nombres distintos, tales como:

- **Adenoma:** tumor constituido por células que forman glándulas o túbulos. Los tumores benignos de las glándulas endocrinas también se llaman adenomas.
- **Papiloma:** este término descriptivo deriva de la palabra latina para pezón. Los papilomas son protrusiones a modo de pezón sobre la superficie de la piel o de un órgano hueco (p. ej., vejiga urinaria). La superficie de algunos papilomas se divide en ramas más pequeñas, adoptando un aspecto de coliflor.
- **Pólipo:** este término deriva del término griego que significa «numerosos pies», igual que ocurre en el caso de la palabra pulpo. Estos tumores pueden estar anclados en la superficie de la piel o la mucosa de órganos huecos mediante un tallo. Otros tumores crecen formando prolongaciones epiteliales digitiformes que se insertan en la superficie de origen con una base amplia. Estos tumores se llaman pólipos sésiles.

Véase la figura 5-2.

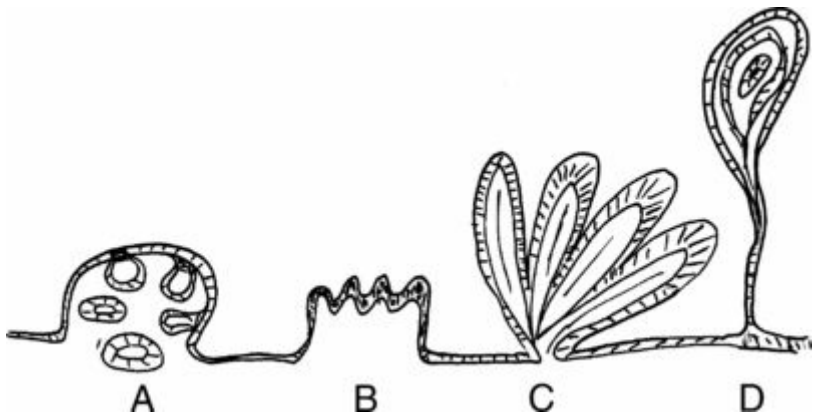


Figura 5-2. Tumores epiteliales benignos. **A,** El adenoma está constituido por glándulas. **B,** El papiloma es una protrusión a modo de pezón sobre la superficie de la piel o la mucosa de un órgano interno, como la vejiga urinaria. **C,** El pólipo son prolongaciones digitiformes. Este pólipo se llama sésil porque tiene una base amplia y no presenta un tallo. **D,** Los pólipos pediculados tienen un tallo.

10. Enumere las principales categorías histopatológicas-histogenéticas de las neoplasias humanas.

Según sus características histopatológicas y la célula o tejido probable de origen, se pueden clasificar las neoplasias en:

- **Tumores epiteliales:** más del 80% de los tumores humanos son de origen epitelial y pueden ser benignos o malignos. Según el tipo de epitelio, estos tumores se clasifican en:
  - **Tumores de células escamosas:** benignos: papiloma escamoso; malignos: carcinoma epidermoide.
  - **Tumores glandulares:** benignos: adenoma; malignos: adenocarcinoma.
  - **Tumores de células transicionales:** benignos: papiloma transicional; malignos: carcinoma de células transicionales.
- **Tumores del tejido conjuntivo:** los tumores benignos son fibromas, lipomas y osteomas, etc.; los equivalentes malignos son, entre otros, fibrosarcomas, liposarcomas y osteosarcomas.
- **Tumores de las células sanguíneas y los linfocitos:** todos los tumores de este grupo son malignos; se incluyen procesos como linfomas, leucemias, mieloma múltiple, policitemia rubra vera, enfermedad de Hodgkin, etc.
- **Tumores de las células neurales y gliales y de las estructuras de soporte:** en este grupo se incluyen tumores como los neuroblastomas, los gliomas y los meningiomas.
- **Tumores de células germinales:** en este grupo se incluyen tumores como el seminoma, el teratoma, el teratocarcinoma y el coriocarcinoma.

11. ¿Qué son los tumores mixtos?

Los tumores mixtos están constituidos por células neoplásicas epiteliales y del tejido conjuntivo. Los tumores mixtos benignos constituidos por células epiteliales y mioepiteliales y células parecidas al cartílago son frecuentes en las glándulas salivales. Los tumores mixtos malignos se llaman carcinosarcomas. Los carcinosarcomas están constituidos por focos de adenocarcinoma y diversos tipos de sarcoma y se suelen localizar en el útero. Estos tumores uterinos se llaman también tumores müllerianos mixtos malignos.

12. ¿Qué son los teratomas?

Los teratomas son tumores de origen germinal. Están constituidos por tejidos derivados de las tres capas germinales: ectodermo, endodermo y mesodermo. Por tanto, en el teratoma se pueden encontrar derivados ectodérmicos, como la piel y el tejido neural, derivados endodérmicos, como estructuras parecidas al intestino o el bronquio, y tejidos mesodérmicos, como hueso o cartílago, todos ellos mezclados al azar. Los teratomas malignos se llaman teratocarcinomas. Estos tumores están constituidos por tejidos somáticos diferenciados y células madre malignas. Estas células madre son equivalentes en lo que se refiere al desarrollo a las células embrionarias iniciales y se llaman células del carcinoma embrionario.

13. ¿Cuál es la diferencia entre un leiomioma y un rabdomioma?

Los leiomiomas son tumores constituidos por células musculares lisas, mientras que los rabdomiomas son tumores derivados de las células musculares estriadas (es decir, las que forman el músculo esquelético o cardíaco). Los tumores malignos de este mismo origen se llaman leiomiosarcomas y rabdomiosarcomas, respectivamente.

14. ¿Qué son los blastomas?

Los blastomas son tumores constituidos por células inmaduras que se parecen a las que forman el tejido rudimentario del feto o primordio de los órganos adultos. El retinoblastoma es un tumor ocular; el neuroblastoma es el tumor constituido por células precursoras nerviosas (neuroblastos), y el hepatoblastoma contiene hepatocitos fetales.

15. Enumere los epónimos tumorales más conocidos.

Los epónimos (es decir, el uso de nombres propios para denominar a un proceso) se emplean en tumores que no se pueden clasificar bien y cuya histogenia es controvertida. Los epónimos tumorales más conocidos son:

- **Enfermedad de Hodgkin:** una forma especial de linfoma maligno.
- **Sarcoma deEwing:** un tumor óseo maligno.
- **Tumor de Wilms:** tumor renal maligno de la infancia, también llamado nefroblastoma.
- **Sarcoma de Kaposi:** un tumor derivado de los vasos sanguíneos en la piel y los órganos internos.
- **Linfoma de Burkitt:** un tipo de linfoma maligno.

16. ¿Es el seminoma un tumor benigno?

El sufijo - *oma* al final del nombre de la célula o tejido de origen de un tumor específico suele aludir a tumores benignos (p. ej., osteoma y fibroma). Sin embargo, existen algunas notables excepciones a esta regla, una de las cuales es el seminoma. El seminoma es un tumor maligno del epitelio seminal del testículo. El tumor equivalente originado en las células germinales femeninas del ovario es el disgerminoma.

17. Enumere algunos ejemplos más de tumores malignos terminados en -oma.

▪ **Glioma:** casi todos los tumores derivados de las células gliales son malignos. En este grupo se incluyen tumores como el astrocitoma, el oligodendroglioma y el ependimoma, todos los cuales son en realidad malignos.

▪ **Linfoma:** todas las neoplasias linfoides son malignas. Para resaltar este hecho se suele añadir a este tumor el adjetivo maligno y se habla de linfomas malignos.

▪ **Insulinoma, gastrinoma, somatostatinoma y glucagonoma:** estos tumores endocrinos pancreáticos originados en los islotes de Langerhans pueden ser malignos o benignos. Histopatológicamente, no es posible diferenciar los tumores endocrinos benignos de los malignos.

18. ¿Es el meningioma un tumor benigno?

La mayoría de los meningiomas (96%) son tumores intracraneales benignos con una capacidad de crecimiento limitada. Dada su localización intracraneal y la proximidad a centros vitales, los meningiomas se deben extirpar quirúrgicamente porque pueden aumentar la presión intracraneal y comprimir los centros vitales. Aunque su comportamiento biológico es benigno, estos meningiomas pueden matar al paciente (es decir, se comportan clínicamente de forma «maligna»).

19. ¿Cuáles son las principales diferencias entre los tumores benignos y los malignos?

Véase la tabla 5-1.

TABLA 5-1 Diferencias fundamentales entre los tumores benignos y malignos

Característica	**Benigno**	**Maligno**
Crecimiento	Lento	Rápido
	Expansivo	Invasivo
Aspecto macroscópico		
Superficie externa	Lisa	Irregular
Cápsula	Presente	No es evidente
Superficie de corte	Homogénea	Variable
Color	Uniforme	Variable
Microscopia		
Diferenciación	Parecida al tejido de origen	Anaplásico, no se parece al tejido de origen
Núcleos	Tamaño y forma normal	Atípicos, pleomórficos, hipercromáticos
Mitosis	Pocas	Numerosas, con frecuencia anómalas

20. ¿Cómo se distinguen los tumores benignos de los malignos en la práctica?

Durante los últimos 150 años, los clínicos y anatomopatólogos han tratado de correlacionar el comportamiento clínico de diversos tumores con sus características histológicas. Se han planteado criterios clinicopatológicos empíricos en función de estos estudios, que se emplean para predecir si un tumor es benigno o maligno. Entre estos criterios se incluyen:

- **Hallazgos clínicos:** los tumores benignos suelen crecer despacio y permanecen localizados, mientras que los malignos se desarrollan con rapidez y se diseminan por todo el cuerpo hasta matar al paciente.
- **Hallazgos radiológicos:** los tumores benignos están delimitados, mientras que los malignos tienen límites irregulares e infiltran los tejidos circundantes. Por ejemplo, el estudio mamográfico de las mamas aporta datos útiles sobre los tumores mamarios.
- **Características macroscópicas:** durante la cirugía es posible valorar los tumores mediante la inspección o palpación directa y, en muchos casos, los cirujanos pueden determinar si el tumor es posiblemente benigno o maligno.
- **Exploración anatomopatológica macroscópica:** los criterios enunciados antes son utilizados con frecuencia por los anatomopatólogos para predecir si el tumor es benigno o maligno.
- **Características citopatológicas:** los tumores se pueden analizar mediante punción-aspiración con aguja fina. Se introduce una aguja y se obtiene una pequeña cantidad de células aisladas mediante aspiración. Estas células se analizan al microscopio y establecen el diagnóstico en la mayoría de los casos.
- **Estudio histológico:** el estudio microscópico de los tumores permite en la mayor parte de los casos establecer de forma definitiva su naturaleza maligna. En algunos casos, ni siquiera el estudio histológico permite definir si el tumor es benigno o maligno. El mejor ejemplo de esta situación son los tumores endocrinos, como los hipofisarios, las neoplasias foliculares tiroideas y los tumores paratiroideos, en los que el diagnóstico de malignidad sólo se puede establecer por el comportamiento clínico maligno (es decir, metástasis, infiltración extensa, destrucción del tejido o fallecimiento del paciente).

21. ¿Qué diferencia la invasión tumoral de las metástasis?

Los tumores malignos infiltran localmente y alcanzan los tejidos normales circundantes. Por el contrario, las metástasis son la extensión de los tumores a sitios anatómicamente separados del lugar de origen.

22. ¿Cómo metastatizan los tumores?

Los tumores pueden producir metástasis por tres mecanismos:

- **Siembra o diseminación linfática:** las células tumorales invaden los linfáticos y llegan a los ganglios linfáticos locales.
- **Siembra o diseminación hematógena:** las células tumorales infiltran los vasos sanguíneos y son transportadas por la sangre a sitios alejados.
- **Siembra o diseminación en las cavidades corporales:** las células tumorales entran en las cavidades y flotan en el líquido seroso para anclarse en la superficie de la cavidad peritoneal o pleural.

23. ¿Qué tumores producen metástasis por vía linfática y cuáles lo hacen por vía hematógena?

Antes se creía que los carcinomas producían metástasis por vía linfática y los sarcomas por vía sanguínea. Esta regla sólo se cumple en parte, porque existen múltiples excepciones. Los tumores de órganos ricos en linfáticos, como las mamas y el intestino grueso, ocasionan metástasis principalmente por esta vía. Sin embargo, estos tumores también pueden metastatizar por vía hematógena, aunque las metástasis hematógenas suelen ser más tardías en la evolución de las lesiones. Los tumores originados en órganos bien vascularizados pero que contienen pocos linfáticos, como los huesos, suelen producir metástasis hematógenas. Esto explica la elevada frecuencia de metástasis hematógenas de los osteosarcomas.

24. ¿Qué carcinomas producen con más frecuencia más metástasis hematógenas que linfáticas?

Los carcinomas de hígado y de riñón, dos órganos que tienen más vasos sanguíneos que linfáticos, producen con más frecuencia más metástasis por vía hematógena que linfática.

25. ¿Producen metástasis todos los tumores malignos?

No. Los tumores cerebrales malignos suelen matar al paciente antes de que el tumor pueda metastatizar. El hecho de que los tumores cerebrales no ocasionen metástasis no quiere decir que las células de estos tumores no sean capaces de producir metástasis. Algunas pruebas de que los tumores cerebrales pueden metastatizar son:

- **Metástasis por sedimentación en la médula espinal:** estas metástasis se originan en ocasiones cuando las células del meduloblastoma del cerebelo se diseminan a distancia a través del líquido cefalorraquídeo.
- **Metástasis ganglionares en pacientes sometidos a cirugía cerebral:** se asume que la cirugía rompe la barrera hematoencefálica, permitiendo las metástasis de estos tumores.
- **Metástasis a través de las derivaciones:** algunos pacientes con tumores cerebrales cuyo líquido cefalorraquídeo se drena hacia la cavidad abdominal mediante una derivación desarrollan metástasis a distancia. Estas metástasis se deben a células tumorales que son transportadas a través de la derivación artificial creada en el líquido cefalorraquídeo.

26. ¿Qué tumores se diseminan fundamentalmente mediante la siembra en las cavidades corporales?

La siembra peritoneal es frecuente en pacientes con carcinoma de ovario. Los tumores malignos originados en el epitelio de superficie ovárico se suelen soltar y flotan en el líquido peritoneal. Estas células flotantes se pueden implantar en las superficies serosas que recubren la pared abdominal o los órganos abdominales.

27. ¿Cuál es la diferencia entre estadificación y grado de diferenciación de los tumores?

La estadificación permite determinar la extensión de un tumor. Se basa en la correlación de todos los datos clínicos disponibles con los hallazgos anatomopatológicos. Por ejemplo, el tamaño del tumor se mide radiológicamente y en la exploración macroscópica durante la cirugía y en el laboratorio de anatomía patológica. Se analizan los ganglios linfáticos para determinar si el tumor se ha extendido a ganglios linfáticos locales o alejados. Los estudios radiológicos y gammagráficos permiten determinar si existen metástasis a distancia.

El grado de diferenciación de los tumores depende del estudio microscópico del tejido tumoral obtenido durante la cirugía o mediante una biopsia. Los tumores se gradúan en una escala de I a III o de forma descriptiva en: bien diferenciados, moderadamente diferenciados y poco diferenciados. Aunque el grado de diferenciación es importante, la estadificación es mucho más predictiva del comportamiento tumoral y tiene más utilidad pronóstica.

28. ¿Qué es el sistema TNM?

El sistema TNM se emplea para estadificar los tumores. La *T* alude al tamaño del tumor, que se expresa según unos criterios definidos para cada localización anatómica con un número del 1 al 4. La *N* (que va de 0 a 3) alude a la afectación ganglionar y la *M* (0 negativa, 1 positiva), a las metástasis a distancia. Por tanto, un tumor pequeño sin metástasis sería T1, N0, M0. Un tumor pequeño con metástasis ganglionares y a distancia sería T1, N1, M1.

29. ¿Existen otros sistemas de estadificación además del TNM?

Sí. El sistema TNM no es perfecto y las sociedades oncológicas e incluso algunos centros médicos de prestigio han desarrollado otros sistemas de estadificación. Algunos de ellos se desarrollaron antes de que se introdujera el sistema TNM y se siguen empleando en clínica. Probablemente, el sistema de estadificación mejor conocido es el sistema de Dukes para el carcinoma de colon.

Epidemiología Del Cáncer

30. Defina la epidemiología del cáncer.

La epidemiología del cáncer analiza la aparición de tumores en poblaciones humanas. Al estudiar la incidencia del cáncer, su prevalencia y su mortalidad específica, los epidemiólogos tratan de identificar las causas genéticas y ambientales del cáncer y contribuyen de este modo a un mejor diagnóstico, tratamiento y prevención.

31. Defina los términos epidemiológicos: incidencia, prevalencia y mortalidad.

▪ La incidencia de cáncer es el número de casos nuevos de un cáncer específico registrados en un período de tiempo especificado y en una población determinada. Por ejemplo, la incidencia anual de cáncer tiroideo ha aumentado en Japón desde las explosiones de la bomba atómica de 1945.

▪ La prevalencia de cáncer es la cantidad de todos los casos de cáncer, tanto nuevos como antiguos, que se registran en una población definida en un momento determinado. Por ejemplo, la prevalencia de cáncer puede haber aumentado por un carcinógeno ambiental, pero también por las mejoras del tratamiento y la supervivencia más prolongada de los pacientes oncológicos.

▪ La mortalidad por cáncer es el número de muertes secundarias a una forma de cáncer determinada en un período de tiempo especificado en una población definida.

32. ¿Cómo se utilizan los datos epidemiológicos para detectar carcinógenos ambientales?

Los datos epidemiológicos pueden indicar una relación causa-efecto entre un cáncer y un posible carcinógeno. Por ejemplo, una elevada incidencia de carcinoma pulmonar en los fumadores aportó la primera indicación de la posible relación entre este tumor y el tabaquismo. Estos datos iniciales se corroboraron al demostrar una relación dosis-respuesta y que el riesgo de cáncer es directamente proporcional al número de años de tabaquismo y al número de cigarrillos consumidos («paquetes-año»). Por último, se demostró que el alquitrán del tabaco contiene hidrocarburos policíclicos carcinógenos. Estos carcinógenos pueden producir tumores malignos en animales de experimentación y son la causa más probable de cáncer en los fumadores.

Puntos Clave: Epidemiología Del Cáncer ☑

1. La incidencia, prevalencia y mortalidad por cáncer varían en las distintas poblaciones y en las distintas regiones del mundo.
2. El conocimiento de los datos epidemiológicos es importante para la práctica médica y para comprender la causa de los tumores.

33. ¿Cuáles son las formas más frecuentes de cáncer en varones y mujeres?

Los tumores más frecuentes en varones y mujeres son los cutáneos. Los tres tumores malignos más frecuentes de los órganos internos son los siguientes:

Varones	**Mujeres**
Próstata (31%)	Mama (31%)
Pulmón (14%)	Pulmón (13%)
Intestino grueso (10%)	Intestino grueso (11%)

34. ¿Cuáles son las causas de muerte relacionada con el cáncer más frecuentes?

Varones	**Mujeres**
Cáncer de pulmón (31%)	Cáncer de pulmón (25%)
Cáncer de próstata (11%)	Cáncer de mama (15%)
Cáncer de intestino grueso (10%)	Cáncer de intestino grueso (11%)

35. Enumere los cánceres más frecuentes que muestran variabilidad geográfica y el país en el que su prevalencia es máxima.

Véase la tabla 5-2.

TABLA 5-2 Variabilidad geográfica de los cánceres más frecuentes

Sistema orgánico	Tipo de cáncer	País de máxima prevalencia
Tubo digestivo	Esófago	Irán, China, África
	Estómago	Japón, Chile, Islandia
	Hígado	África subsahariana, sudeste asiático
	Colon	Estados Unidos, Europa occidental
Piel	Melanoma	Australia, Estados Unidos (sur)
	Epidermoide	Australia, Estados Unidos (sur)
Mama	Ductal/lobulillar	Estados Unidos, Europa occidental
Aparato genital	Pene	América del Sur
	Próstata	Estados Unidos, Europa occidental
Linfoide	Linfoma de Burkitt	África subsahariana

36. ¿Ha aumentado la incidencia de algunos cánceres en los últimos 50 años?

Sí. El mejor ejemplo es la mayor incidencia de carcinoma pulmonar, sobre todo entre las mujeres, hecho que está relacionado con el tabaquismo. La incidencia de carcinoma de próstata ha aumentado también posiblemente por el uso generalizado de pruebas serológicas para detectar el antígeno prostático específico en varones ancianos y también por la mejora del diagnóstico. La incidencia de sarcoma de Kaposi aumentó entre los varones homosexuales con la epidemia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

37. ¿Ha disminuido la incidencia de algunos cánceres en los últimos 100 años?

La incidencia de cáncer gástrico ha disminuido en Estados Unidos, posiblemente por el uso generalizado de la refrigeración, que evita la contaminación de los alimentos. Se ha observado una reducción de la incidencia de carcinoma infiltrante de cuello de útero en relación con el uso de citologías cervicovaginales para el diagnóstico de los estadios preinvasivos del tumor. En Japón se ha observado una reducción de la incidencia de hepatocarcinoma, que se atribuye a la vacunación generalizada frente al virus de la hepatitis B.

38. Enumere las enfermedades más importantes asociadas a un aumento de la incidencia de cáncer.

Enfermedad	**Tipo de cáncer**
Queratosis solar de la piel	Carcinoma epidermoide
Cirrosis	Hepatocarcinoma
Colitis ulcerosa	Adenocarcinoma de colon
Esofagitis por reflujo/esófago de Barrett	Adenocarcinoma de esófago
Gastritis atrófica	Adenocarcinoma gástrico
Enfermedad de Paget ósea	Osteosarcoma
Trastornos por inmunodeficiencia	Linfoma
Disgenesia gonadal	Tumores de células germinales

39. Enumere las enfermedades infecciosas más importantes asociadas al aumento de la incidencia de algunos cánceres.

Enfermedad/patógeno	**Tipo de cáncer**
Infección por Epstein-Barr	Linfoma de Burkitt, carcinoma nasofaríngeo (sobre todo en China)
Hepatitis por virus B y C	Hepatocarcinoma
Virus del papiloma humano	Carcinoma de cérvix
Virus de la leucemia/linfoma T humana	Leucemia/linfoma T
SIDA	Linfoma, sarcoma de Kaposi

40. Enumere los síndromes de tumores hereditarios más frecuentes asociados a un aumento de la incidencia de cáncer.

- **Poliposis adenomatosa familiar del colon:** múltiples pólipos adenomatosos del intestino grueso que se malignizan a adenocarcinomas.
- **Neurofibromatosis de tipo 1:** múltiples neurofibromas que dan origen a neurofibrosarcomas.
- **Enfermedad de von Hippel-Lindau:** angiomas de la retina y hemangioblastoma del cerebelo, con elevado riesgo de desarrollar un carcinoma renal.

41. Enumere algunos síndromes hereditarios con un aumento de la incidencia de cáncer.

▪ **Síndrome deLi-Fraumeni:** este síndrome familiar se caracteriza por un aumento de laincidencia de carcinomas de mama, colon y ovario, leucemia, sarcomas y tumores cere-brales.

▪ **Ataxia telangiectasia:** esta enfermedad infantil cursa con ataxia cerebelosa (en relación con una pérdida de las células de Purkinje), inmunodeficiencia y lesiones vasculares (dilatación telangiectásica de los vasos pequeños). Se asocia a un aumento de la incidencia de linfoma.

▪ **SíndromedeWiskott-Aldrich:** esta inmunodeficiencia ligada al X afecta sólo a varones que sufren eczema de larga evolución y púrpura trombocitopénica. Se asocia también a un aumento de la incidencia de linfoma.

42. Enumere tres trastornos autosómicos recesivos del mecanismo de reparación del ADN o de aumento de la fragilidad de los cromosomas asociados a un aumento de la incidencia de cáncer.

▪ **Xeroderma pigmentoso:** este defecto de la reparación de las roturas del ADN se relaciona con un defecto genético en las enzimas de escisión de los nucleótidos. Esta enzima se asocia a un aumento de la susceptibilidad a la irradiación ultravioleta (UV). Las personas afectadas sufren carcinomas de piel en edades precoces.

▪ **Síndrome de Bloom:** este síndrome de fragilidad cromosómica se asocia también a telangiectasias e inmunodeficiencia. El cariotipo muestra un gran número de translocaciones cromosómicas no aleatorias. Los pacientes sufren tumores digestivos y linfomas con mayor frecuencia.

▪ **Anemia de Fanconi:** este síndrome de fragilidad cromosómica se asocia al desarrollo de linfomas, carcinomas hepatocelulares y carcinomas epidermoides.

43. Enumere ejemplos de cánceres con diferencias raciales en la incidencia.

- **Cáncer de próstata:** elevada incidencia en americanos blancos, pero incluso mayor en afroamericanos; baja incidencia entre los japoneses.
- **Cáncer de piel:** aumento de la incidencia en personas de piel clara de origen norteeuropeo; baja incidencia en personas muy pigmentadas.
- **Cáncer de mama:** incidencia elevada en mujeres europeas y norteamericanas; baja incidencia en Japón y otros muchos países asiáticos y africanos.
- **Mieloma múltiple:** incidencia 3 o 4 veces más alta en afroamericanos que en americanos de otras razas.

44. Enumere algunos cánceres que afectan más a varones que a mujeres.

- Tumores malignos digestivos: carcinoma orofaríngeo, esofágico y gástrico.
- Hepatocarcinoma.
- Carcinoma de vejiga urinaria.
- Carcinoma pulmonar.

45. Enumere algunos cánceres que afectan más a mujeres que a varones.

- Carcinoma de tiroides.
- Carcinoma de vesícula biliar.
- Meningioma.

46. ¿Qué tumores muestran una incidencia máxima en ancianos?

La mayor parte de los tumores malignos son más frecuentes en ancianos. Dentro de los cánceres más frecuentes, sólo la incidencia de los carcinomas de próstata y colon aumenta de forma progresiva con la edad. La incidencia de los otros tumores se estabiliza e incluso disminuye a partir de los 75 años de edad.

47. ¿Qué tumores muestran una incidencia máxima en lactantes y niños pequeños?

Los tumores más frecuentes en niños menores de 5 años son:

- Leucemia/linfoma linfoblástico agudo.
- Tumor de Wilms.
- Retinoblastoma.
- Neuroblastoma.
- Tumor del seno endodérmico testicular.
- Rabdomiosarcoma.

48. ¿Qué tumores muestran una incidencia máxima en niños mayores y adolescentes?

Los tumores cuya incidencia es máxima entre los 6 y los 15 años de edad son:

- Osteosarcoma.
- Sarcoma de Ewing.
- Tumor neuroectodérmico primitivo.
- Meduloblastoma.

49. ¿Qué tumores muestran una incidencia máxima entre los 25 y los 40 años de edad?

Los tumores de células germinales testiculares tienen su máxima incidencia entre los 25 y los 40 años y son una causa de morbilidad importante en los varones de mediana edad.

50. ¿Qué tumor muestra una incidencia máxima bifásica?

La enfermedad de Hodgkin tiene dos máximos: uno a principios de la tercera década y otro aproximadamente a los 60 años.

51. ¿Son los tumores malignos monoclonales o policlonales?

La mayor parte de los tumores malignos son monoclonales (es decir, se producen por la transformación maligna de una célula única). La monoclonalidad de los tumores se demuestra mejor en los tumores malignos hematopoyéticos. Todas las células de estas neoplasias expresan los mismos marcadores de superficie. Las células del mieloma múltiple secretan todas la misma inmunoglobulina (gammapatía monoclonal).

52. ¿Cómo se puede compatibilizar la teoría de la monoclonalidad con que muchos tumores estén constituidos por poblaciones heterogéneas de células?

Los datos experimentales sugieren que la mayor parte de los tumores son monoclonales. Sin embargo, conforme el tumor crece, aparecen nuevos clones por mutaciones nuevas. La diversidad y heterogeneidad de las poblaciones de células tumorales ocultan la monoclonalidad inicial. Es posible que los tumores humanos experimenten alteraciones parecidas. A pesar de su heterogeneidad, la mayor parte de las poblaciones de estos tumores conservan algunos marcadores genéticos ancestrales, que orientan a un precursor común (es decir, la célula original que sufrió la transformación maligna). Algunos tumores son policlonales desde el principio. Se asume que un «efecto de campo» permite la malignización de más de una célula normal y que cada una de ellas origina una población tumoral específica. Este efecto de campo explica también la aparición de múltiples tumores en el mismo sistema orgánico (p. ej., el uréter y la vejiga urinaria) o en órganos estrechamente relacionados, como la boca, la laringe y la faringe.

53. ¿Cuántas divisiones celulares tienen lugar desde el momento de la trans-formación maligna hasta que el tumor se puede detectar clínicamente?

No es posible dar una respuesta exacta, pero se sabe que deben suceder unas 30 duplicaciones celulares antes de que se forme 1 gramo de tumor y aparezca la masa tumoral detectable más temprana.

Puntos Clave: Base Molecular Del Cáncer ☑

1. La mayor parte de los tumores se desarrollan por la acción e interacción de carcinógenos exógenos, oncogenes endógenos y genes supresores de tumores.
2. Los carcinógenos suelen ser factores químicos, físicos o biológicos.
3. Los oncogenes y los genes supresores de tumores son causas importantes de neoplasias.

54. ¿Qué son los carcinógenos?

Los carcinógenos son factores inductores de cáncer que se pueden clasificar como:

- Agentes físicos: luz UV, rayos X y radiación gamma.
- Sustancias químicas.
- Virus.
- Oncogenes endógenos.

55. Defina los principales conceptos de la carcinogénesis química: iniciación, promoción y progresión de los tumores.

▪ **Iniciación:** es el paso inicial que induce un cambio irreversible, pero no letal, en el material genético de la célula afectada.

▪ **Promoción:** se trata del segundo paso necesario para la formación de un tumor. Promueve la replicación de las células iniciadas. Los promotores no pueden inducir el cáncer por sí solos. Algunos carcinógenos se comportan como iniciadores y promotores.

▪ **Progresión:** se trata de la tercera fase de la formación de tumores en la que el tumor crece ya de forma autónoma.

56. ¿Cuál es la diferencia entre los carcinógenos de acción directa y los indirectos?

▪ **Carcinógenos de acción directa (p. ej., mostaza nitrogenada y algunos metales, como el níquel):** capaces de unirse al ADN y causar lesiones genéticas de forma directa.

▪ **Carcinógenos indirectos:** se deben metabolizar a una forma activa (carcinógeno proximal) que se pueda ligar al ADN. Ejemplos típicos son:

• Hidrocarburos policíclicos del humo del tabaco que son metabolizados por el citocromo P450 a epóxidos que se unen al ADN en el epitelio bronquial.

• Aminas aromáticas que se ingieren con la comida y se metabolizan en el hígado; los carcinógenos proximales se excretan en la orina. Estos carcinógenos actúan sobre el urotelio de la vejiga urinaria.

57. Enumere algunos carcinógenos ambientales importantes y las neoplasias que provocan.

▪ **Hidrocarburos aromáticos policíclicos:** presentes en el humo del tabaco y el alquitrán; pueden causar cáncer de pulmón y de piel.

▪ **Tintes azo aromáticos:** cáncer de vejiga en trabajadores de la industria de los tintes con anilina.

▪ **Benceno:** leucemia en los trabajadores de la industria química.

▪ **Aflatoxina B-1:** toxina producida por *Aspergillus flavus,* que crece en el grano mohoso y los cacahuetes; se sospecha como causa de hepatocarcinoma en países subdesarrollados.

▪ **Níquel:** cáncer de la cavidad nasal y los pulmones en mineros.

▪ **Arsénico:** cáncer de piel en trabajadores de las viñas.

▪ **Asbestos:** mesotelioma en personas que trabajan en la industria de los barcos y el aislamiento.

58. ¿Cómo se identifican los carcinógenos humanos?

- Mediante estudios epidemiológicos. (La incidencia aumentada de cáncer en determinadas poblaciones suele ser la primera pista. Estos estudios han ayudado a identificar al asbesto como causa de mesotelioma y al tabaco como causa del cáncer de pulmón.)
- Aislamiento de las sustancias químicas.
- Estudio de posibles carcinógenos en animales de experimentación.
- Análisis de los posibles carcinógenos en células de cultivo tisular.
- Pruebas de mutagenicidad en bacterias (prueba de Ames).

59. ¿Por qué es importante el cáncer de escroto para comprender la carcinogénesis humana?

El cáncer de escroto es infrecuente. Sin embargo, su historia es instructiva porque demuestra cómo una observación clínica epidemiológica puede llevar al descubrimiento de un carcinógeno. La historia comienza hace más de 200 años:

- Sir Percival Pott, un médico inglés, observó en la década de 1770 una elevada incidencia de cáncer escrotal en deshollinadores y planteó que la causa podía ser el hollín.
- Cien años más tarde, unos médicos alemanes observaron un aumento de la incidencia de cáncer de piel en trabajadores de la industria química y sospecharon que existían carcinógenos en el hollín.
- Los científicos japoneses Yamagiwa e Ishikawa publicaron en 1915 que la aplicación de alquitrán soluble a las orejas de los conejos producía tumores cutáneos.
- El dibenzantraceno se aisló del alquitrán en 1929 como carcinógeno químico proximal.
- El descubrimiento de dibenzantraceno llevó a identificar otros carcinógenos de tipo hidrocarburo policíclicos. Se demostró que estos hidrocarburos policíclicos producían cáncer en animales de experimentación y transformación maligna de células normales en cultivo de tejido.
- Los biólogos moleculares que han trabajado en los últimos 25 años del siglo XX han descubierto que los hidrocarburos policíclicos interaccionan con el ADN y producen mutaciones específicas que se asocian a la malignización de las células normales.

60. ¿Qué pruebas demuestran que los virus producen cáncer en personas?

La mayor parte de las pruebas son indirectas y el único virus oncogénico humano demostrado de forma definitiva es el retrovirus ARN (HTLV-1), responsable de la leucemia/linfoma T humana. Los siguientes virus se asocian a una elevada incidencia de cáncer:

- Los subtipos 16 y 18 del virus del papiloma humano (VPH) están implicados en la patogenia del carcinoma de cuello uterino y el aparato genital femenino distal.
- El virus de Epstein-Barr se ha asociado al linfoma de Burkitt y al carcinoma nasofaríngeo.
- La hepatopatía crónica por virus de la hepatitis B y C se ha asociado a un aumento de la incidencia de hepatocarcinoma.
- El virus del herpes 8 se ha aislado de las células del sarcoma de Kaposi.

61. ¿Qué pruebas indican que la radiación UV produce cáncer?

Todos estamos expuestos de forma constante a la luz UV, que es parte de la luz solar. Los datos que apoyan la idea de que la luz UV es un carcinógeno cutáneo importante son:

- La exposición a la luz UV favorece el cáncer de piel de modo dependiente de la dosis. Cuanto más tiempo se permanezca al sol, mayor será el riesgo de sufrir un cáncer cutáneo.
- La incidencia de todos los carcinomas de piel más importantes, carcinomas basocelulares y epidermoides y melanomas, aumenta en las superficies corporales expuestas al sol.
- En Estados Unidos, la incidencia de cáncer de piel es mayor en los estados del sur que en los del norte.
- El cáncer de piel se desarrolla con más frecuencia en personas de piel clara que en personas de piel muy oscura.
- Es posible la inducción experimental del cáncer de piel mediante la exposición de ratones «desnudos» a la luz UV durante períodos de tiempo prolongados.

62. ¿Qué tumores se han vinculado a la exposición a los rayos X y la radiación ionizante?

Los rayos X y la radiación ionizante pueden también ocasionar cáncer de piel. Otros cánceres relacionados con la radiación ionizante son:

- Leucemia/linfoma.
- Carcinoma de tiroides (p. ej., tras la explosión de bombas atómicas o el accidente de la planta nuclear de Chernóbil).
- Osteosarcoma (p. ej., pintores de las esferas de los relojes con fósforo radiactivo en las industrias de principios del siglo XX).
- Carcinoma de pulmón (p. ej., mineros del uranio).
- Angiosarcoma hepático (p. ej., tras el uso de Thorotrast radiactivo como contraste radiológico).

63. ¿Cómo comienza un cáncer?

El cáncer comienza con la transformación maligna de una célula normal que implica una alteración irreversible de su ADN. Las alteraciones genéticas inductoras de cáncer afectan a los genes normales implicados en la replicación y la muerte celular. Suelen afectarse cuatro tipos de genes:

- Genes que codifican factores de crecimiento, receptores para los factores de crecimiento y proteínas de transmisión de señales implicadas en los distintos pasos de la división celular.
- Genes reguladores de la apoptosis.
- Genes de la familia de los genes supresores de tumores.
- Genes que codifican enzimas de reparación del ADN.

64. ¿Qué son los oncogenes?

Los oncogenes son genes inductores de cáncer derivados de genes celulares normales llamados protooncogenes. Los oncogenes humanos, llamados oncogenes celulares (c-oncogenes), son homólogos de los oncogenes virales (v-oncogenes), de los que se sabe hace tiempo que producen cáncer en animales. Todos estos genes participan en la proliferación y diferenciación celular y se clasifican según su función en cuatro grupos. Estos grupos funcionales y los protooncogenes y los c-oncogenes representativos se enumeran en la tabla 5-3.

TABLA 5-3 Grupos funcionales y sus protooncogenes y c-oncogenes representativos

Función	**Protooncogén**	**c-Oncogén**
Factor de crecimiento	Factor de crecimiento derivado de las plaquetas	*sis*
Receptor del factor de crecimiento	Receptor para EGF	*erb-B2*
Proteína de transducción de señal	Tirosina cinasa	*abl*
Proteínas ligadoras de ADN	Activador de la transcripción	*myc*

EGF, Factor de crecimiento epidérmico.

65. ¿Cómo se activan los protooncogenes para convertirse en oncogenes?

Los protooncogenes se pueden transformar en oncogenes mediante cuatro mecanismos básicos:

- **Mutación puntual:** un cambio de una sola base en la cadena de ADN determina una proteína mal codificada. Se identifica una mutación puntual del oncogén ras en un 30% de los carcinomas humanos más frecuentes, como los pulmonares, del intestino grueso y de páncreas.
- **Amplificación de genes:** esta lesión se asocia a un aumento del número de copias de un protooncogén. El mejor ejemplo es la amplificación de c-myc en los neuroblastomas. Cuanto más c-myc se amplifique, más maligno será el comportamiento de estos tumores infantiles.
- **Reordenamientos de cromosomas:** las translocaciones y deleciones de partes de los cromosomas determinan la yuxtaposición de genes que normalmente no están cerca unos de otros. Estos reordenamientos forman nuevos complejos génicos, en los que un gen se comporta como promotor del otro. Por ejemplo, la translocación del gen c-myc (que normalmente se localiza en el cromosoma 8) al cromosoma 14 coloca a este protooncogén cerca del gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas. El gen de las inmunoglobulinas se activa en los linfocitos B y se comporta como un promotor del gen c-myc. Este reordenamiento de cromosomas es la base de la transformación maligna de los linfocitos en el linfoma de Burkitt.
- **Mutagenicidad por inserción:** esta forma de activación de oncogenes se produce por la inserción de un gen viral en el ADN de los mamíferos con la consiguiente disregulación genética. El mejor ejemplo de este mecanismo se encuentra en los hepatocitos infectados por el virus de la hepatitis B.

66. ¿Qué es el cromosoma Filadelfia?

El cromosoma Filadelfia es el primer cambio cromosómico específico de un tumor descrito por Nowell y Hungerford en 1960 y recibe este nombre por la ciudad en la que se descubrió. Se trata de un cromosoma 22 acortado por una translocación recíproca de partes de los cromosomas 22 y 9. Esta translocación determina la yuxtaposición del protooncogén *c-abl* (gen que codifica la tirosina cinasa en el cromosoma 9) y *bcr* en el cromosoma 22. Se cree que la proteína de fusión p210 bcr-abl interviene en la transformación maligna de los precursores de los leucocitos de la médula ósea. El cromosoma Filadelfia se describe en el 90% de los casos de leucemia mieloide crónica.

67. ¿Qué son los «dobles pequeños» en las células tumorales?

Los «dobles pequeños» son fragmentos pares anómalos de cromosomas presentes en algunas células tumorales. Contienen genes amplificados, algunos de los cuales pueden ser oncogenes. Otros signos citogenéticos de amplificación de genes son las regiones de tinción homogénea y las regiones con bandas anómalas en los cromosomas teñidos con técnicas especiales.

68. ¿Qué son los genes supresores de tumores?

Los genes supresores de tumores son genes reguladores que se comportan como genes autosómicos dominantes e impiden la división anómala de las células. La pérdida de la heterocigosidad por deleción o mutación de un gen supresor de tumores permite a las células proliferar y es importante para la iniciación de los tumores malignos.

69. ¿Cuál es la importancia del gen supresor del retinoblastoma (Rb)?

Rb es un gen supresor de tumores presente en el cromosoma 13. Codifica una proteína que se liga al ADN y regula la expresión génica. El gen de *Rb* desfosforilado inhibe la división celular. Cuando el gen *Rb* se fosforila, se produce la división celular. La pérdida de *Rb* determina una proliferación celular incontrolada con formación de unos tumores oculares llamados retinoblastomas.

70. ¿Cuál es la diferencia entre los retinoblastomas esporádicos y los familiares?

Las personas normales tienen dos alelos del gen *Rb*. El retinoblastoma esporádico se desarrolla sólo cuando ambos genes se pierden o inactivan. Esta pérdida de *Rb* suele producirse en dos pasos, como inicialmente planteó Alfred Knudsen en su famosa teoría de los «dos golpes o agresiones» de la carcinogénesis. Los retinoblastomas esporádicos son tumores poco comunes, con una frecuencia de 1:30.000.

Los retinoblastomas familiares se producen en personas predispuestas genéticamente que sólo tienen un alelo activo del gen *Rb.* El segundo alelo *Rb* se ha perdido por la deleción de una parte del brazo largo del cromosoma 13 o se ha inactivado por una mutación. En consecuencia, en estas personas sólo es necesario «un golpe o agresión» para que se desarrolle un retinoblastoma. La predisposición al retinoblastoma se hereda de un modo autosómico dominante. Los retinoblastomas familiares aparecen a edades más tempranas que los esporádicos y con frecuencia son bilaterales.

71. ¿Los pacientes con retinoblastomas presentan riesgo de otros tumores?

Los pacientes con retinoblastomas que sobreviven al tratamiento del tumor ocular en la primera infancia tienen un riesgo aumentado de sufrir osteosarcomas en la adolescencia.

72. Enumere otros genes supresores de tumores importantes.

▪ ***p53:*** la inactivación de este gen supresor de tumores en el cromosoma 17 se encuentra en muchos tumores malignos frecuentes, como los carcinomas de intestino grueso, pulmón y mama.

▪ ***APC:*** este gen, que se describe en la poliposis adenomatosa familiar del colon, se inactiva en tumores del intestino grueso y se observa en este síndrome y en el síndrome de Gardner (poliposis del colon con osteomas, quistes epidérmicos y fibromatosis).

▪ ***NF1:*** se inactiva en la neurofibromatosis de tipo 1.

▪ ***NF2:*** se inactiva en pacientes con neurinomas bilaterales del nervio acústico.

▪ ***WT-1:*** se inactiva en los tumores renales de Wilms.

▪ ***VHL:*** se inactiva en los tumores renales desarrollados en pacientes con síndrome de von Hippel-Lindau, pero también en carcinomas renales no relacionados con este síndrome.

73. ¿Qué gen supresor de tumores interviene en la patogenia del carcinoma de mama?

Se han descrito dos genes de susceptibilidad al carcinoma de mama en formas familiares de esta neoplasia: *BRCA1* y *BRCA2*. Estos genes supresores de tumores también intervienen en la patogenia de las formas familiares de carcinoma de ovario.

74. ¿Qué gen supresor de tumores está mutado con más frecuencia en los tumores malignos humanos?

Las mutaciones de *p53* son las alteraciones genéticas más frecuentes en los cánceres humanos. Está mutado en un 80% de los carcinomas de colon y en el 30-50% de los cánceres de pulmón, mama y otros orígenes. Este gen es el defecto fundamental del síndrome familiar de Li-Fraumeni que cursa con carcinomas múltiples.

75. ¿Qué son los genes mutadores?

Los genes mutadores pertenecen a un grupo de genes del cáncer identificados recientemente. Estos genes, que también se denominan genes cuidadores, garantizan la integridad del genoma celular. Las células con genes mutadores disfuncionales acumulan mutaciones genéticas, que las hacen más susceptibles a la malignización. Ésta se suele producir cuando se combina la mutación de genes mutadores con la acción de oncogenes o un defecto de la actividad de los genes supresores de tumores.

76. ¿Cuáles son los genes mutadores más conocidos?

Los defectos de genes mutadores se han demostrado sobre todo en:

- **Carcinoma de colon hereditario no polipósico o síndrome de Lynch:** este proceso familiar se caracteriza por un aumento de la incidencia de carcinomas de colon, intestino delgado, estómago y, en las mujeres, endometrio y ovario. Como el gen mutador funciona mal (uno de los cuatro genes de reparación de errores del ADN), estos pacientes acumulan numerosos errores de concordancia en las replicaciones del ADN. Estas mutaciones, que se deberían eliminar en condiciones normales, se acumulan con el tiempo y en los adultos aparecen1.000 veces más que en personas normales. La inestabilidad de microsatélites se describe en el90% de los tumores desarrollados en estos pacientes.

- **Ataxia telangiectasia:** este síndrome hereditario cursa con ataxia cerebelosa, inmu-nodeficiencia y dilataciones de pequeños vasos sanguíneos. Estos enfermos tienen una incidencia aumentada de linfoma y carcinoma de mama y estómago. Estos pacientes tienen un gen *AT* mutado que se llama *ATM* (mutado de la ataxia telangiectasia). El gen *AT* normal es un gen mutador que codifica una fosfoproteína nuclear implicada en el control de la replicación del ADN. Los pacientes portadores de *ATM* muestran una capacidad reducida de reparación de las roturas de su ADN y tienen tendencia a que se acumulen numerosas mutaciones genéticas con el tiempo. El *ATM* se encuentra como máximo en el 1% de la población y puede tener un papel importante en la patogenia de los cánceres de mama y estómago.

77. ¿Qué papel juega la telomerasa en el cáncer?

Cada cromosoma tiene una parte terminal que contiene repeticiones de nucleótidos que forman los llamados complejos de telómeros. Este complejo de telómeros sirve como un reloj interno y también impide la fusión término-terminal de los cromosomas durante las mitosis. En cada división celular, los telómeros se acortan, y cuando se elimina todo el complejo, la célula deja de dividirse. Ésta es una de las causas de la limitada capacidad de replicación de las células adultas explantadas mantenidas en cultivo. Las células tumorales tienen una actividad telomerasa regulada al alza y esta enzima impide el acortamiento programado de forma natural de los complejos teloméricos. La telomerasa activada posiblemente contribuye a la «inmortalización» de las células tumorales.

78. ¿Cómo contribuye la disregulación de la apoptosis a la aparición de neoplasias?

Las células normales están programadas para morir tras una vida limitada y esto se consigue por un complejo mecanismo genético que se denomina vía suicida y que es responsable de la muerte celular programada o apoptosis. Las mutaciones de los genes de la apoptosis pueden contribuir a inmortalizar las células, como se ha observado en muchas neoplasias humanas.

79. Cite un ejemplo de cómo los defectos de la apoptosis pueden contribuir a la formación de las neoplasias.

El ejemplo mejor conocido es el defecto del gen implicado en la apoptosis *bcl-2*. Este gen está mutado en la leucemia linfática crónica/linfoma. Las células del linfoma no mueren, sino que se acumulan en los ganglios, la médula y la circulación.

80. ¿Cuáles son las alteraciones cromosómicas más frecuentes en las células tumorales humanas?

Es muy frecuente encontrar alteraciones cromosómicas en las células humanas. Se pueden clasificar en aleatorias, es decir, específicas de un tipo tumoral concreto (p. ej., el cromosoma Filadelfia es específico de la leucemia mieloide crónica [LMC]) o no aleatorias. Entre las alteraciones del cariotipo se incluyen:

- Deleciones (p. ej., deleciones de un segmento del brazo largo del cromosoma 13 en el retinoblastoma).
- Translocaciones (p. ej., translocaciones del linfoma de Burkitt y la LMC).
- Amplificaciones de regiones cromosómicas (p. ej., en el neuroblastoma) que provocan:
  - Regiones de tinción homogénea.
  - Dobles pequeños.

Respuesta Del Huésped Ante Los Tumores

81. ¿Cómo reacciona el huésped ante una neoplasia?

La reacción del huésped incluye dos aspectos:

- Reacción tisular local, como la formación de estroma tumoral.
- Reacción sistémica, como la respuesta inmunitaria.

82. ¿Qué se entiende por desmoplasia?

La desmoplasia (derivado de los términos griegos *desmos,* que significa «conjuntivo», y *plasia,* que significa «formación») es un término que describe la formación de tejido conjuntivo como respuesta a los tumores. Este tejido conjuntivo es responsable de la textura pétrea de algunos tumores, como el carcinoma escirro de la mama o el carcinoma de próstata.

83. ¿La desmoplasia induce o limita el crecimiento de las células tumorales?

No se conoce la respuesta exacta. Por un lado, la desmoplasia puede ser un mecanismo defensivo empleado por el organismo para limitar el tumor y detener su crecimiento invasivo. Por otro, el estroma de tejido conjuntivo aporta una trama para el crecimiento de los tumores y los protege de forma mecánica de las lesiones exteriores. En el estroma también se albergan vasos sanguíneos esenciales para la nutrición de células tumorales. No se sabe por qué algunos tumores inducen desmoplasia y otros no.

Puntos Clave: Respuesta Del Huésped Ante Los Tumores ☑

1. Los tumores inducen cambios locales en los órganos donde se originan y cambios sistémicos mediados por diversos mecanismos.
2. Comprender la respuesta del huésped ante los tumores es importante para diagnosticarlos y tratarlos.

84. ¿Qué importancia tiene la angiogénesis en la formación de los tumores?

La angiogénesis (es decir, la formación de neovasos) es una reacción frecuente del huésped frente a los tumores malignos. La formación de vasos sanguíneos y linfáticos es fundamental para la aportación de nutrientes al tumor y la supervivencia de las células tumorales.

85. ¿Cómo estimulan las células neoplásicas la angiogénesis?

Las células tumorales secretan citocinas que estimulan el crecimiento de angioblastos de una forma parecida a la formación de tejido de granulación en las heridas en cicatrización. Entre los factores angiogénicos se incluyen diversos factores de crecimiento, como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF). Estos factores pueden producirse en las células tumorales, pero también en las células inflamatorias del huésped (p. ej., macrófagos) que infiltran el tumor.

86. ¿Cómo invaden las células tumorales los tejidos del huésped?

Las células tumorales secretan enzimas líticas que digieren las membranas basales y diversos componentes de la matriz extracelular. Las enzimas más importantes son las metaloproteinasas de la matriz:

- **Colagenasas intersticiales:** degradan los colágenos de tipos I a III.
- **Gelatinasas:** degradan el colágeno de tipo IV de las membranas basales.
- **Estromelisinas:** degradan el colágeno de tipo IV y los proteoglucanos.

Las enzimas líticas secretadas por los tumores son neutralizadas por los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMP), que limitan la capacidad de invasión de las células tumorales.

87. ¿Cómo metastatizan las células tumorales?

El proceso de metástasis incluye múltiples pasos, que permiten a las células tumorales desplazarse de un lugar a otro. Los principales pasos son:

- Separación de las células invasivas de la masa principal del tumor.
- Invasión de la membrana basal y del tejido conjuntivo.
- Intravasación (es decir, entrada de las células tumorales a un vaso).
- Diseminación de las células tumorales por el líquido intravascular (sangre o linfa).
- Anclaje (es decir, unión de las células tumorales a las células endoteliales en sitios lejanos).
- Extravasación (es decir, migración de las células tumorales a través de la pared vascular).
- Proliferación en un foco alejado.

88. ¿Forman todas las células tumorales que acceden a la circulación focos metastásicos?

No. Se ha demostrado que muchas células tumorales entran a la circulación durante la cirugía. La mayor parte morirá sin dar lugar a metástasis. No se sabe por qué algunas células tumorales mueren y otras sobreviven y pueden crear metástasis.

89. ¿Cómo funciona la vigilancia inmunológica frente a los tumores?

La vigilancia inmunológica frente a los tumores depende de la inmunidad natural y adquirida. El cuerpo dispone de numerosos mecanismos para eliminar las células neoplásicas no deseadas y que puedan resultar peligrosas. La mayor parte de las células neoplásicas formadas por mutaciones espontáneas o inducidas se eliminan y no se permite que estas células lleguen a dar origen a tumores detectables clínicamente.

90. ¿Qué células actúan frente a las células tumorales?

Básicamente todas las células inflamatorias se pueden movilizar como parte de la defensa del cuerpo frente a los tumores. Las más importantes dentro de estas células son:

- **Células asesinas naturales:** estas células tienen actividad antitumoral innata y pueden destruir las células tumorales sin sensibilización previa. Las células asesinas activadas por linfocinas (LAK) son incluso más potentes que las células asesinas naturales nativas.
- **Macrófagos:** estas células forman también parte de la respuesta inmunitaria natural inespecífica frente a los tumores.
- **Linfocitos citotóxicos (CD8+):** los linfocitos T reaccionan frente a antígenos tumorales y son las células tumoricidas más importantes dentro de la respuesta inmunitaria adquirida. Los anticuerpos frente a las células tumorales son importantes para la citotoxicidad mediada por complemento o mediada por células dependiente de anticuerpos.

91. ¿Qué son los marcadores tumorales?

Los marcadores tumorales son sustancias secretadas por las células tumorales o liberadas desde la superficie de las células tumorales a la circulación. Se pueden clasificar como:

- Glucoproteínas oncofetales presentes en las células tumorales y fetales (p. ej., antígeno carcinoembrionario).
- Proteínas séricas (p. ej., alfa-fetoproteína).
- Enzimas (p. ej., lactato deshidrogenasa y antígeno prostático específico).
- Hormonas (p. ej., antígeno coriónico humano, insulina y calcitonina).
- Aminas biogénicas (p. ej., noradrenalina y ácido vanililmandélico).

92. Enumere algunos marcadores tumorales útiles en clínica.

Los productos de secreción del tumor o antígenos que se liberan hacia la sangre se pueden detectar serológicamente (es decir, con anticuerpos como en el radioinmunoanálisis). Los marcadores tumorales más importantes que se utilizan en este momento se recogen en la tabla 5-4.

TABLA 5-4 Principales marcadores tumorales

Marcador tumoral	**Función**	**Tumor**
Alfa-fetoproteína	Proteína sérica fetal	Carcinoma hepatocelular, tumor de célulasgerminales
Gonadotropina coriónica	Hormona placentaria	Tumor de célulasgerminales, coriocarcinoma
Antígenocarcinoembrionario	Glucoproteína oncofetal	Adenocarcinoma (colon, etc.)
Calcitonina	Hormona	Carcinoma medular del tiroides
Antígeno prostático específico	Enzima del líquido seminal	Carcinoma de próstata

93. Enumere algunos efectos adversos locales de los tumores.

▪ Efecto masa (p. ej., masa palpable en la mama que la deforma).

▪ Compresión del tejido normal con pérdida de función (p. ej., atrofia hipofisaria e hipopituitarismo por adenomas hipofisarios).

▪ Dolor por compresión nerviosa.

▪ Destrucción de tejido normal (p. ej., lesiones óseas excavadas en el mieloma múltiple) o perforación de un órgano hueco (p. ej., cáncer gástrico).

▪ Obstrucción de un órgano hueco (p. ej., obstrucción del intestino grueso por un carcinoma).

▪ Irritación e inflamación (p. ej., carcinoma bronquial que produce tos).

▪ Hemorragia por erosión de los vasos sanguíneos (p. ej., hemorragia vaginal).

▪ Necrosis (p. ej., necrosis isquémica por obstrucción de un vaso nutriente).

94. Enumere algunos efectos adversos sistémicos de los tumores.

- Síntomas inespecíficos, como pérdida del apetito, fatiga y debilidad.
- Caquexia y pérdida de peso.
- Fiebre y sudoración nocturna.
- Síndromes paraneoplásicos.

95. ¿Qué es la caquexia?

La caquexia es la pérdida de peso corporal asociada a debilidad y agotamiento. Puede deberse a tumores de gran tamaño que se comportan como parásitos y roban la energía y los nutrientes. En otros casos, los tumores inhiben la nutrición (p. ej., el carcinoma de esófago impide la deglución). Otros tumores secretan citocinas, como el factor de necrosis tumoral, que inducen el catabolismo y la pérdida de tejidos grasos y musculares.

96. ¿Qué son los síndromes paraneoplásicos?

Los síndromes paraneoplásicos incluyen signos y síntomas ocasionados por efectos a distancia del tumor. Las características fundamentales de los síndromes paraneoplásicos son:

- No están relacionados con los efectos mecánicos de la masa tumoral o las metástasis a distancia.
- Pueden deberse a sustancias secretadas en las células tumorales pero que no se encuentran en las células normales a partir de las cuales se ha originado el tumor.
- Pueden deberse a una serie de reacciones inmunológicas y de otro tipo del huésped frente al tumor.
- Pueden tener una patogenia compleja y que no se comprende bien.

97. ¿Cómo se clasifican los síndromes paraneoplásicos?

- Endocrinos.
- Neuromusculares.
- Hematológicos.
- Dermatológicos.
- Renales.

98. Enumere tres síndromes paraneoplásicos endocrinos.

- Síndrome de Cushing provocado por los carcinomas de células pequeñas pulmonares secretores de corticotropina (ACTH).
- Hipercalcemia por secreción de un polipéptido de tipo hormona paratiroidea en los carcinomas epidermoides pulmonares.
- Hipoglucemia por secreción de una hormona de crecimiento de tipo insulina en el leiomiosarcoma uterino.

99. Enumere tres síndromes paraneoplásicos hematológicos.

- Policitemia por carcinomas renales secretores de eritropoyetina.
- Tromboflebitis migratoria (síndrome de Trousseau) por liberación de tromboplastinas en el carcinoma pancreático.
- Anemia por autoanticuerpos de tipo crioaglutinina en pacientes con linfomas.

100. Enumere dos síndrome paraneoplásicos neuromusculares.

- Miastenia grave asociada al timoma.
- Síndrome de Lambert-Eaton (debilidad muscular) por anticuerpos frente a las proteínas de la unión neuromuscular en pacientes con carcinoma pulmonar de células pequeñas.

101. Enumere dos síndromes paraneoplásicos dermatológicos.

- Acantosis nigricans: hiperpigmentación del cuello y las áreas intertriginosas en pacientes con carcinoma gástrico.
- Dermatomiositis asociada a una serie de tumores malignos.

102. Cite un síndrome paraneoplásico renal.

El síndrome nefrótico secundario al depósito de inmunocomplejos antígeno tumoral-anticuerpo en las membranas basales glomerulares.

Páginas En Internet

1. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed
2. http://library.med.utah.edu/WebPath/webpath.html
3. http://www.cancer.gov
4. http://www.mic.ki.se/Diseases/C04.html

Bibliografía

1. Albertson, D.G., Gene amplification in cancer, *Trends Genet* **22** (2006) 447-55.
2. Albertson, D.G.; Collins, C.; McCormick, F.; Gray, J.W., Chromosome aberrations in solid tumors, *Nature Genet* **34** (2003) 369-376.
3. Cheung, A.L.; Deng, W., Telomere dysfunction, genome instability and cancer, *Front Biosci* **13** (2008) 2075-2090.
4. Eccles, S.A.; Welch, D.R., Metastasis: recent discoveries and novel treatment strategies, *Lancet* **369** (2007) 1742-1757.
5. Jemal, A.; Siegel, R.; Ward, E.; *et al.*, Cancer statistics 2007, *CA Cancer J Clin* **57** (2007) 43-66.
6. Piris, A.; Mihm, M.C.Jr, Mechanisms of metastasis: seed and soil, *Cancer Treat Res* **135** (2007) 119-127.
7. Rutherford, G.C.; Dineen, R.A.; O'Connor A, Imaging in the investigation of paraneoplastic syndromes, *Clin Radiol* **62** (2007) 1021-1035.
8. Schinzel, A.C.; Hahn WC, Oncogenic transformation and experimental models of human cancer, *Front Biosci* **13** (2008) 71-84.
9. Smith, R.A.; von Eschenbach, A.C.; Wender, R.; *et al.*, American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers, *CA Cancer J Clin* **51** (2001) 38-75.
10. Tlsty, T.D.; Coussens LM, Tumor stroma and regulation of cancer development, *Annu Rev Pathol* **1** (2006) 119-150.

Capítulo 6. Enfermedades GenéticasY Del Desarrollo

Bruce A. Fenderson, PhD

1. ¿Qué frecuencia tienen las malformaciones congénitas?

Las enfermedades genéticas y del desarrollo ocasionan la mitad de la mortalidad en lactantes en Estados Unidos. Se estima que 1 de cada 50 niños nace con una malformación congénita grave en el mundo. Aproximadamente 1 de cada 100 sufre una enfermedad monogénica y 1 de cada 200, un defecto cromosómico mayor. Si se tienen también en consideración las enfermedades con patrones de herencia poligénicos (p. ej., aterosclerosis e hipertensión), el riesgo a lo largo de la vida de sufrir una enfermedad genética podría llegar a 65 de cada 100.

2. ¿Cuáles son las causas fundamentales de las malformaciones congénitas?

Las causas de la mayor parte de las malformaciones congénitas (70%) se desconocen. Un 25% se debe a enfermedades citogenéticas o hereditarias. Los demás casos de malformaciones (5%) se asocian a la exposición materna a sustancias químicas, radiación o infecciones o a factores metabólicos de la madre o traumatismos durante el parto. Las malformaciones congénitas pueden clasificarse de la siguiente forma:

- Errores en la morfogénesis.
- Alteraciones cromosómicas.
- Defectos monogénicos.
- Defectos poligénicos.
- Lesiones transplacentarias y durante el parto.

3. Defina enfermedad hereditaria, familiar y congénita.

▪ Las enfermedades hereditarias se transmiten de los progenitores a la descendencia. El riesgo de herencia depende de que el rasgo se asocie a un cromosoma sexual o a un autosoma y de si es dominante o recesivo.

▪ Las enfermedades familiares afectan a una familia y corresponden a ejemplos de herencia multifactorial (poligénica). No existe un patrón de herencia fiable dada la baja probabilidad de heredar todas las mutaciones necesarias para desarrollar una enfermedad clínica. Si un individuo pertenece a una familia con antecedentes de una enfermedad familiar, tendrá una probabilidad mayor que la población general de padecer este trastorno. Este riesgo será del 5-10% para los familiares de primer grado de los individuos afectados.

▪ La enfermedad congénita aparece en el momento del nacimiento. Se puede deber a cambios estructurales del ADN (mutaciones) o a lesiones directas al feto in utero.

4. Enumere malformaciones congénitas que afectan al menos a uno de cada 1.000 recién nacidos.

- Anencefalia (0,3/1.000 en Estados Unidos y 5-6/1.000 en Gales e Irlanda).
- Síndrome alcohólico-fetal (1-3/1.000 en Estados Unidos y Europa).
- Síndrome de Down (1/1.000 para mujeres hasta los 35 años; 1/30 para mujeres de 45 años).
- Síndrome de Klinefelter (1/1.000 varones).
- Complejo TORCH (1-5/1.000 de todos los lactantes vivos de Estados Unidos).
- Labio leporino asociado o no a paladar hendido (1/1.000).

Errores De La Morfogénesis

5. ¿Qué son los teratógenos?

Los teratógenos son agentes químicos, físicos o biológicos capaces de ocasionar alteraciones del desarrollo. Algunos son tóxicos y provocan necrosis, mientras que otros inducen la muerte celular programada (apoptosis). Los teratógenos pueden inducir también alteraciones del desarrollo mediante la modificación de los patrones de expresión génica, inhibiendo las interacciones celulares o bloqueando los movimientos de las células morfogénicas.

6. Enumere algunos teratógenos humanos demostrados.

▪ Radiación (armas atómicas y yodo radiactivo).

▪ Infecciones (citomegalovirus, virus del herpes, sífilis, *Toxoplasma* y virus de la rubéola).

▪ Factores metabólicos maternos (alcoholismo, diabetes, deficiencia de ácido fólico y cretinismo endémico).

▪ Fármacos (aminopterina, busulfán, cocaína, anticoagulantes derivados de cumarina, ciclofosfamida, litio, mercurio, talidomida y ácido retinoico).

7. Enumere los principios básicos de la teratología.

Aproximadamente un 5% de las malformaciones congénitas se deben a la exposición materna a fármacos, sustancias químicas o radiación o se relacionan con alteraciones metabólicas maternas o infecciones. Los mecanismos bioquímicos de la teratogénesis en estos casos son variados. De hecho, la exposición a un teratógeno demostrado no siempre ocasiona una malformación congénita. Entre los principios generales de la teratología se incluyen los siguientes:

- Los teratógenos provocan retraso del crecimiento o malformaciones y la evolución depende de las complejas interacciones entre la madre, la placenta y el feto.
- Los genes de la madre y el feto determinan la susceptibilidad a un teratógeno (p. ej., susceptibilidad variable a los efectos del alcohol).
- La mayor parte de los teratógenos sólo resultan lesivos durante un período de ventana crítico del desarrollo (p. ej., la talidomida sólo es teratógeno entre los días 28 y 50 del embarazo).
- Los agentes teratogénicos inhiben receptores específicos o enzimas o alteran vías de desarrollo específicas (p. ej., algunos compuestos son neurotropos o cardiotropos).
- Los efectos de los teratógenos dependen de la dosis. Puede existir una dosis «segura»; sin embargo, como no existen conocimientos sobre el tema, los teratógenos se deberían evitar en las embarazadas.

8. Defina agenesia, aplasia, hipoplasia, disrafia, fallo de la involución, fallo de la división, atresia, displasia, ectopia y distopia.

▪ Agenesia es la ausencia completa de un órgano o la falta de células específicas dentro del mismo (p. ej., ausencia de células germinales en el «síndrome sólo Sertoli»).

▪ Aplasia es la ausencia de un órgano con conservación de su rudimento (p. ej., aplasia pulmonar).

▪ Hipoplasia es el desarrollo incompleto de un órgano (p. ej., microftalmia y microcefalia).

▪ La disrafia se debe a la falta de adhesión y fusión entre estructuras apuestas (p. ej., la espina bífida y la anencefalia son disrafias del tubo neural).

▪ El fallo de la involución es la persistencia de una estructura embrionaria que desaparece normalmente durante el desarrollo (p. ej., persistencia del conducto tirogloso).

▪ El fallo de la división es una separación incompleta de los tejidos embrionarios por la falta de muerte celular programada (p. ej., separación incompleta de los dedos en la sindactilia).

▪ Atresia es la falta de formación de una luz en el rudimento de un órgano (p. ej., atresia esofágica).

▪ Displasia es una organización anómala de las células de un tejido (p. ej., displasia renal quística congénita).

▪ Ectopia es un error de la morfogénesis en el que un órgano queda localizado fuera de su lugar anatómico correcto (p. ej., se pueden encontrar glándulas paratiroideas ectópicas dentro del timo).

▪ Distopia es un error de la morfogénesis en el que un órgano queda retenido en el lugar donde se localizaba durante un estadio del desarrollo (p. ej., la criptorquidia se produce cuando los testículos distópicos quedan retenidos en el conducto inguinal).

9. ¿Qué es el complejo Potter?

El complejo Potter es un ejemplo de una «anomalía en la secuencia del desarrollo», en el cual múltiples trastornos producen la misma malformación congénita a través de una vía común. Los signos del complejo Potter son hipoplasia pulmonar con una posición anómala de manos y pies (signos de compresión fetal). Estas alteraciones se deben a una reducción del volumen del líquido amniótico (oligohidramnios). Como la orina fetal sirve para mantener el volumen normal del líquido amniótico, algunas causas de oligohidramnios son la agenesia renal y la obstrucción de la vía urinaria. El oligohidramnios se puede deber también a la pérdida crónica de líquido amniótico a través del tapón cervical.

10. Enumere las anomalías disráficas del tubo neural.

Las anomalías disráficas se deben a un fallo en la fusión de los márgenes apuestos de la placa neural durante el desarrollo precoz (días 25-35). Los defectos del tubo neural se heredan de forma multifactorial (poligénica). Para el diagnóstico intrauterino de estas alteraciones disráficas se emplean las concentraciones de alfa-fetoproteína en suero materno y la ecografía. Ejemplos de estas alteraciones son, entre otros, los siguientes:

- La espina bífida es el cierre incompleto de la médula espinal y la columna vertebral. Se produce con mayor frecuencia en la región lumbar y se relaciona con un defecto en el cierre del tubo neural en los días 25-30.
- El meningocele es una herniación de las meninges a través de un defecto en la columna vertebral en los pacientes con espina bífida.
- El mielomeningocele es una herniación de las meninges y la médula espinal a través de un defecto en la columna vertebral en los pacientes con espina bífida.
- La acrania es la ausencia completa o parcial del cráneo.
- La anencefalia es la ausencia de la bóveda craneal con reducción o falta completa de los hemisferios cerebrales.
- La craneorraquisquisis es una anomalía disráfica más extensa, que puede llegar desde el cráneo a la columna vertebral.

11. Explique la importancia del ácido fólico en la patogenia de los defectos del tubo neural.

Se ha demostrado que las dosis farmacológicas de ácido fólico reducen la incidencia de defectos del tubo neural porque disminuyen las concentraciones de homocisteína plasmática. La homocisteína es un teratógeno para el sistema nervioso central y el corazón. Las mujeres con una menor actividad de la 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa muestran unas concentraciones altas de homocisteína plasmática y sufren riesgo de tener hijos con defectos del tubo neural y otras malformaciones congénitas.

12. ¿Cuáles son las características clínicas típicas de las malformaciones asociadas a la talidomida?

La talidomida es un sedante (derivado del ácido glutámico), que causa malformaciones congénitas cuando las mujeres lo utilizan entre los días 28 y 50 del embarazo. Unos 3.000 niños nacieron con malformaciones congénitas en la década de 1960 porque las mujeres consumieron talidomida al principio del embarazo. Las características clínicas de las malformaciones congénitas secundarias a la talidomida son:

- Focomelia (acortamiento de los brazos).
- Amelia (ausencia de los brazos).
- Microtia (orejas pequeñas).
- Anotia (ausencia de las orejas).
- Cardiopatía congénita.

13. ¿Cuáles son las características clínicas típicas del síndrome alcohólico-fetal?

Las características clínicas del síndrome alcohólico-fetal son dismorfias faciales, retraso del crecimiento y deficiencia mental/inestabilidad emocional. Entre los hallazgos anatómicos específicos se incluyen microcefalia, pliegues epicánticos, fisura palpebral palpebral corta, hipoplasia del maxilar, labio superior delgado, micrognatia, mal desarrollo del filtrum, es decir, el labio y el paladar hendido, y malformaciones del tabique cardíaco. La mayor parte de los niños con este síndrome muestran cocientes intelectuales (CI) inferiores a 85. Otros hallazgos psicológicos son: disminución de la memoria a corto plazo, impulsividad e inestabilidad emocional.

14. ¿Es el síndrome alcohólico-fetal una causa frecuente de retraso mental?

Sí. El síndrome alcohólico-fetal tiene una incidencia de 1-3 por cada 1.000 nacidos vivos en Estados Unidos. Es una causa fundamental de retraso mental e inestabilidad emocional. Los estudios en modelos animales indican que el etanol activa una muerte celular programada (apoptosis) masiva en el sistema nervioso central en desarrollo.

15. ¿Qué es el complejo TORCH?

TORCH es un acrónimo que alude a los signos y síntomas de infección congénita por *Toxoplasma,* otros, rubéola, citomegalovirus y herpes. Dentro del grupo «otros» se incluyen la sífilis, la tuberculosis, el virus de Epstein-Barr, el virus de la varicela-zóster y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Este acrónimo se acuñó para advertir a los pediatras de que al buscar un agente etiológico deberían incluir todos los gérmenes del grupo TORCH.

16. ¿Con qué frecuencia se encuentra el complejo TORCH?

El complejo TORCH aparece en el 1-5% de todos los nacidos vivos de Estados Unidos, de forma que representa una causa fundamental de morbimortalidad en lactantes. Se estima que la sífilis congénita afecta a 1 de cada 2.000 nacidos vivos en Estados Unidos. Los lactantes infectados por gérmenes del grupo TORCH pueden estar asintomáticos al nacer, pero desarrollan signos y síntomas típicos en los meses posteriores.

17. ¿Cuáles son las características clínicas típicas del complejo TORCH?

Entre los signos y síntomas de las infecciones por el grupo TORCH en el feto o el recién nacido se incluyen defectos oculares (microftalmia, glaucoma, cataratas, retinitis y conjuntivitis), lesiones encefálicas (calcificaciones cerebrales focales y microcefalia), malformaciones cardíacas (conducto arterioso persistente y defectos del tabique) y otras manifestaciones sistémicas (neumonitis, hepatomegalia, esplenomegalia, petequias, púrpura e ictericia). Entre las complicaciones tardías de la sífilis congénita se incluyen rinitis, exantema cutáneo, neumonía, vascularización de la córnea (queratitis intersticial), incisivos hendidos, inflamación del periostio, meningitis y sordera. La presencia clínica de incisivos hendidos, sordera y queratitis intersticial se llama tríada de Hutchinson.

18. ¿Qué es el cariotipo humano normal?

Las células somáticas del cuerpo humano tienen 22 pares de autosomas y dos cromosomas sexuales (46,XX o 46,XY). El cariotipo normal es diploide (dos copias de cada cromosoma). Los espermatozoides y los óvulos contienen 23 cromosomas y son haploides (una copia de cada cromosoma). El espermatozoide determina el sexo genotípico porque aporta su cromosoma X o Y durante la fecundación.

19. ¿Cómo se utiliza el análisis del cariotipo en genética médica?

Se realizan estudios citogenéticos de forma habitual en las células fetales recogidas del líquido amniótico (amniocentesis) o en muestras de vellosidades coriales. Las células en cultivo se tratan con colchicina para obtener extendidos de cromosomas en metafase. Los cromosomas se tiñen con colorantes (p. ej., Giemsa) para mostrar los patrones de bandas con el microscopio (bandas G). Estas bandas permiten identificar alteraciones cromosómicas tanto numéricas como estructurales. La hibridación fluorescente in situ (FISH) se emplea también en los estudios citogenéticos. En esta prueba se emplean sondas de ADN conjugadas con un colorante para marcar los cromosomas en interfase, mapear defectos estructurales e identificar genes específicos. El análisis del cariotipo permite determinar:

- Sexo genotípico (es decir, identificación de los cromosomas X e Y).
- Ploidía (es decir, euploide, aneuploide o diploide).
- Defectos estructurales cromosómicos (p. ej., translocación, isocromosoma o deleción).

20. Defina haploide, diploide, euploide, poliploide, aneuploide, monosomía y trisomía.

▪ Haploide (n) alude a un solo conjunto de cromosomas (23 en los humanos). Las células germinales posmeióticas (espermatozoides y óvulos) son haploides.

▪ Diploide (2n) alude a un conjunto doble de cromosomas (46 en los humanos). Las células somáticas son diploides.

▪ Euploide alude a cualquier múltiplo del conjunto de cromosomas haploides (de n a 8n).

▪ Poliploide alude a cualquier múltiplo del conjunto de cromosomas haploides superior al diploide (>2n).

▪ Aneuploide alude a los cariotipos que no corresponden a múltiplos del conjunto de cromosomas haploides.

▪ Monosomía alude a un cariotipo aneuploide en el que falta un cromosoma (p. ej., monosomía X en el síndrome de Turner).

▪ Trisomía alude a un cariotipo aneuploide con un cromosoma extra (p. ej., trisomía 21 en el síndrome de Down).

Puntos Clave: Alteraciones Cromosómicas ☑

1. Las alteraciones cromosómicas se pueden clasificar en estructurales o numéricas.
2. El síndrome de Down es una trisomía autosómica caracterizada por retraso mental y características faciales típicas, asociadas a varias alteraciones de los órganos internos.
3. Los síndromes de Klinefelter y Turner son las dos alteraciones numéricas más importantes de los cromosomas sexuales.

21. ¿Cómo se clasifican las alteraciones cromosómicas?

Las alteraciones cromosómicas se clasifican en estructurales y numéricas. Afectan a los cromosomas sexuales y a los autosomas. Ejemplos de alteraciones estructurales son las deleciones y las translocaciones. La causa más frecuente de alteraciones cromosómicas numéricas es la falta de disyunción que produce monosomías o trisomías. Las alteraciones cromosómicas pueden producirse durante la división de la célula somática (mitosis) o en la gametogénesis (meiosis). Las alteraciones que suceden durante la gametogénesis se transmiten a todas las células somáticas de la descendencia. Las alteraciones cromosómicas son frecuentes y suelen provocar el aborto espontáneo al principio del embarazo. Las alteraciones cromosómicas mayores resultan incompatibles con la vida.

22. Enumere las alteraciones estructurales de los cromosomas.

▪ La deleción es la pérdida de una porción del cromosoma. Entre los ejemplos destacan el síndrome del maullido de gato (5p-), el síndrome tumor de Wilms-aniridia (11p-) y el retinoblastoma (13q-).

▪ La translocación recíproca es un intercambio de cromatina (entrecruzamiento) entre cromosomas no homólogos. Las translocaciones equilibradas no condicionan una pérdida de material genético. La mayor parte de los portadores de translocaciones equilibradas muestran un fenotipo normal.

▪ Las translocaciones robertsonianas se producen por la fusión céntrica de dos cromosomas acrocéntricos, que condiciona la formación de un gran cromosoma metacéntrico y un fragmento pequeño, que se suele perder en las divisiones celulares posteriores.

▪ Los isocromosomas se forman por un error en la división del centrómero. Si el centrómero se divide en un plano perpendicular al eje mayor del cromosoma, se forman pares de isocromosomas. Un par está constituido por dos brazos cortos y el otro por dos brazos largos. Un 15% de las mujeres con el síndrome de Turner presentan un isocromosoma del brazo largo del cromosoma X y son monosómicas para los genes del brazo corto que les falta.

▪ La inversión es la rotura de un cromosoma en dos puntos, seguida de la reunión de los extremos rotos.

▪ El cromosoma en anillo se produce por la rotura de los dos extremos teloméricos de un cromosoma, seguida de la fusión término-terminal de la porción céntrica. Los cromosomas en anillo no suelen tener repercusiones fenotípicas.

23. Explique los síndromes por rotura del cromosoma.

Las roturas y las translocaciones cromosómicas pueden ser adquiridas o hereditarias. Las roturas y translocaciones cromosómicas adquiridas se suelen asociar al desarrollo de leucemias y linfomas. Entre los ejemplos se pueden citar la leucemia mieloide crónica con la t(9;22) y el linfoma de Burkitt con la t(8;14). Los síndromes hereditarios asociados a las lesiones del ADN y la pérdida del control del crecimiento celular son, entre otros, el xeroderma pigmentoso, el síndrome de Bloom, la anemia de Fanconi y la ataxia telangiectasia. Estos síndromes hereditarios se heredan de forma autosómica recesiva.

24. ¿Qué es la falta de disyunción y cómo produce alteraciones cromosómicas numéricas?

La falta de disyunción es la incapacidad de los cromosomas pares de desplazarse hacia los polos opuestos del huso durante la mitosis o la meiosis. Si esta falta de disyunción se produce durante la meiosis, el embrión resultante heredará un cromosoma extra (trisomía) o carecerá de un cromosoma (monosomía). La falta de disyunción es más frecuente en personas con alteraciones estructurales de los cromosomas, como las translocaciones no equilibradas. La incidencia de falta de disyunción aumenta de forma espectacular al hacerlo la edad materna.

25. Enumere las malformaciones congénitas más frecuentes causadas por una alteración numérica de los cromosomas.

La mayor parte de las alteraciones cromosómicas numéricas se deben a la falta de disyunción. Entre los ejemplos se incluyen:

- **Síndrome de Down (trisomía 21):** la incidencia es de 1 por cada 1.000 en mujeres hasta los 35 años, pero llega a 1 por cada 30 a los 45 años de edad. La mayor parte de los casos se deben a la falta de disyunción durante la primera división meiótica (meiosis I) de la ovogénesis .
- **Síndrome deKlinefelter (trisomía del cromosoma sexual, XXY):** la incidencia es de 1 por cada 1.000 en recién nacidos varones y la mayor parte de los casos se producen por la falta de disyunción materna durante la primera división meiótica de la ovogénesis.
- **Síndrome de Turner (monosomía X):** el síndrome de Turner es una de las alteraciones cromosómicas más frecuentes; sin embargo, la mayor parte de los fetos se abortan de forma espontánea. La incidencia en recién nacidas es de 1 por cada 5.000. El X que falta suele ser de origen paterno.
- **Síndrome deEdward (trisomía 18):** la incidencia es de 1 por cada 8.000. La mayor parte de los niños mueren en la lactancia.

26. ¿Cuáles son las características clínicas típicas del síndrome de Down?

El síndrome de Down (trisomía 21) es la causa más frecuente de retraso mental. La incidencia se correlaciona de forma estrecha con la edad materna y llega a ser de 1 por cada 30 en mujeres de 45 años. Dos tercios de las concepciones que presentan el cariotipo de la trisomía 21 terminan con un aborto espontáneo. Las siguientes características clínicas son propias del síndrome de Down:

- Cara y occipucio planos, con un puente nasal bajo, reducción de la distancia interpupilar, fisuras palpebrales oblicuas, pliegues epicánticos, manchas de Brushfield en el iris y lengua protruyente.
- Los niños sufren un retraso mental grave y presentan un deterioro progresivo del CI con la edad (de 70 a 30 a los 10 años de edad).
- Un tercio de los casos sufre malformaciones cardíacas congénitas, entre las que se incluyen el canal auriculoventricular, las comunicaciones interauriculares e interventriculares, la tetralogía de Fallot y el conducto arterioso persistente.
- Los niños son pequeños, con huesos más pequeños de la normal en las costillas, pelvis y extremidades. Las manos presentan un pliegue simiesco y el quinto dedo se suele curvar hacia dentro (clinodactilia).
- Un 2-3% de los niños presenta estenosis duodenal, ano imperforado y megacolon congénito (enfermedad de Hirschsprung).
- Los varones son estériles por la detención de la espermatogénesis. Algunas mujeres con síndrome de Down han tenido descendencia y el 40% de sus hijos ha presentado trisomía 21.
- Los niños tienen un riesgo elevado de sufrir leucemia. En los menores de 15 años, este riesgo es 15 veces superior al normal.
- Las lesiones morfológicas características de la enfermedad de Alzheimer (ovillos neurofibrilares y placas seniles) afectan a todos los pacientes con síndrome de Down a los 35 años de edad.

27. ¿Cuál es la esperanza de vida de los pacientes con síndrome de Down?

Las causas más frecuentes de muerte en pacientes con síndrome de Down son las malformaciones cardíacas congénitas y las leucemias. Cuando el corazón es normal, sólo el 5% de los pacientes con este síndrome fallece antes de los 10 años de edad. A partir de esta edad, la esperanza estimada de vida son 55 años.

28. Describa dos formas de cambio cromosómico en el síndrome de Down.

El cromosoma 21 es el autosoma humano más pequeño y codifica unos 225 genes. La región crítica para que se desarrolle el síndrome de Down se ha localizado en un pequeño segmento del brazo largo (21q). Las formas más habituales de cambio cromosómico en el síndrome de Down son:

- Falta de disyunción durante la primera división meiótica de la gametogénesis (95% de los casos); la incidencia aumenta de forma espectacular con la edad de la madre, desde 1 por cada 1.000 en los primeros años reproductores hasta 1 por cada 30 a los 45 años.
- Translocación de un brazo largo extra del cromosoma 21 a otro cromosoma (5% de los casos).

29. ¿Cómo regulan la diferenciación sexual los cromosomas X e Y?

La existencia de un cromosoma Y determina el sexo masculino a nivel fenotípico, independientemente del número de cromosomas X. Por tanto, los individuos con síndrome de Klinefelter (47,XXY) muestran fenotipo de varones, aunque tengan un cromosoma X extra. El gen SRY del cromosoma Y codifica un factor de transcripción (SIP-1), que sirve como un interruptor maestro para activar los genes determinantes del género masculino presentes en los autosomas. Si no existe un gen SRY, el fenotipo será femenino.

30. ¿Qué son los corpúsculos de Barr?

Los embriones femeninos inactivan de forma aleatoria el cromosoma X de origen paterno o materno durante la embriogénesis para conseguir compensar la dosis de los genes críticos del cromosoma X. Por tanto, las mujeres son mosaicos para los cromosomas X maternos y paternos. La inactivación de X incluye la metilación del ADN, la represión génica y la condensación de la cromatina. La cromatina X hipercromática se puede visualizar con microscopio óptico y se denomina corpúsculo de Barr. En esta conexión, los pacientes con síndrome de Klinefelter (47,XXY) muestran un corpúsculo de Barr en todas sus células somáticas, a pesar de ser varones fenotípicamente.

31. ¿Cuáles son las características clínicas típicas del síndrome de Klinefelter?

El síndrome de Klinefelter es una causa importante de hipogonadismo masculino e infertilidad. Afecta aproximadamente a 1 de cada 1.000 recién nacidos varones. Se define por la presencia de uno o más cromosomas X extra en una persona con fenotipo masculino (p. ej., 47,XXY). Las características clínicas esenciales durante la infancia son conductuales. Se debe sospechar este síndrome en todos los varones con algún grado de deficiencia mental o alteraciones de la conducta. Cuando maduran, los varones con síndrome de Klinefelter desarrollan un hábito corporal eunucoide (altos y delgados) y características femeninas, como voz aguda, ginecomastia y distribución típica del vello púbico. Los testículos y el pene son pequeños. Tras la pubertad, los testículos se empiezan a atrofiar con pérdida de las células germinales y de Sertoli. La azoospermia y la fibrosis peritubular provocan infertilidad. Se producen alteraciones de la función de las células de Leydig, que determinan concentraciones séricas bajas de testosterona (aumento del cociente estradiol-testosterona). Las concentraciones de hormonas estimuladora de folículos y luteinizante son altas, lo que indica una función normal de la hipófisis. La testosterona se puede emplear para virilizar a estos pacientes, aunque no consiguen recuperar la fertilidad.

32. ¿Cuáles son las características clínicas típicas del síndrome de Turner?

El síndrome de Turner se define como una monosomía completa o parcial del cromosoma X en una persona de fenotipo femenino (p. ej., 45,X). Las características clínicas principales del síndrome de Turner son amenorrea primaria y esterilidad. Otras características son talla baja, cuello alado, línea de implantación posterior del cabello baja, aumento del ángulo de los brazos (cúbito valgo), tórax amplio con amplia separación de los pezones, nevos pigmentados múltiples y uñas de las manos hiperconvexas. Las malformaciones cardiovasculares (p. ej., coartación de la aorta y válvula aórtica bicúspide) afectan al 50% de las pacientes. Los ovarios pierden los ovocitos y se convierten en cintillas fibrosas en la primera infancia. Las niñas con síndrome de Turner tienen un pronóstico excelente cuando reciben tratamiento con hormona del crecimiento y estrógenos. El síndrome de Turner es una causa frecuente de amenorrea primaria (un tercio de los casos).

33. ¿Qué es una mujer multi-X?

Aproximadamente 1 de cada 1.250 niñas recién nacidas tiene uno o más cromosomas X por falta de disyunción meiótica. Las mujeres multi-X pueden presentar amenorrea o un ligero retraso mental, aunque la mayor parte son normales.

34. ¿Cuál es la diferencia entre hermafroditismo y seudohermafroditismo?

El hermafroditismo es un trastorno del sexo genotípico en el que los pacientes presentan gónadas con tejido testicular y ovárico (ovotestes). El seudohermafroditismo es un trastorno del sexo fenotípico en el que los pacientes presentan gónadas masculinas o femeninas normales, pero tienen genitales externos ambiguos. El seudohermafroditismo masculino se puede asociar a una insensibilidad a los andrógenos de los órganos periféricos (feminización testicular) o a defectos en la síntesis de testosterona. El seudohermafroditismo femenino es un trastorno autosómico recesivo asociado a una hipersecreción de andrógenos en la suprarrenal.

35. Defina mosaicismo genético.

Durante la división celular mitótica o meiótica se pueden producir alteraciones cromosómicas y mutaciones génicas. Cuando estos cambios afectan a las células somáticas durante la embriogénesis, se generarán clones de células con distintos patrones de expresión génica. Estos casos se denominan mosaicos. En casos poco frecuentes, el mosaicismo en la línea germinal condiciona la transmisión de mutaciones, aunque los padres no presenten manifestaciones de la enfermedad. El mosaicismo por falta de disyunción mitótica es una causa frecuente de síndrome de Turner (20% de los casos) y una causa poco frecuente de síndrome de Down (2% de los casos). Un 15% de los mosaicos con síndrome de Turner corresponde a 45,X/46,XX y un 5%, a 45,X/46,XY.

36. ¿Qué es un gen?

Los genes son segmentos de ADN que contienen la información precisa para sintetizar un polipéptido. Se estima que el genoma humano codifica 30.000 genes (3 mil millones de pares de bases). Los cambios en la expresión génica intervienen en el crecimiento, desarrollo y diferenciación. Los genes aislados pueden definir rasgos fenotípicos, que siguen las leyes clásicas de la herencia mendeliana.

Puntos Clave: Alteraciones Monogénicas ☑

1. Las alteraciones monogénicas se heredan como rasgos autosómicos dominantes, autosómicos recesivos o ligados al X.
2. Las enfermedades autosómicas dominantes suelen afectar a proteínas estructurales y receptores.
3. Las enfermedades autosómicas recesivas suelen afectar a las enzimas.
4. La fibrosis quística es la enfermedad autosómica recesiva más frecuente.
5. Entre las enfermedades por depósito lisosomal se incluyen las esfingolipidosis, las mucopolisacaridosis y las glucogenosis de tipo II.
6. Los trastornos recesivos ligados al X más importantes son el síndrome del X frágil, la distrofia muscular de Duchenne-Becker y la hemofilia.

37. Explique el patrón de transmisión de los defectos monogénicos (rasgos mendelianos).

Los rasgos mendelianos reflejan la expresión de las dos copias (alelos) del mismo gen presentes en los cromosomas homólogos. Los defectos monogénicos (rasgos mendelianos) pueden deberse a la herencia de uno o dos alelos defectuosos, según la naturaleza del producto génico. Los genes autosómicos se localizan en 1 de los 22 autosomas, mientras que los genes ligados al sexo se sitúan en el cromosoma X. Las tres formas que a continuación se enumeran son las más importantes dentro de la herencia mendeliana:

- Los rasgos autosómicos dominantes sólo necesitan de la expresión de un alelo de un par homólogo (es decir, el fenotipo está presente cuando los alelos son heterocigotos u homocigotos).
- Los rasgos autosómicos recesivos necesitan de la expresión de los dos alelos de un par homólogo (es decir, el fenotipo está presente cuando los alelos son homocigotos).
- Los rasgos recesivos ligados al sexo necesitan de la expresión de los dos alelos en el cromosoma X (es decir, el fenotipo está presente cuando los alelos ligados al X son homocigotos). Los rasgos recesivos ligados al X se encuentran con más frecuencia en los varones (46,XY).

38. Defina los rasgos monogénicos (mendelianos).

La herencia monogénica (mendeliana) implica un riesgo específico de enfermedad basado en la transmisión de los alelos defectuosos. El riesgo de heredar un alelo defectuoso es del 50% y el riesgo de herencia de los dos alelos defectuosos, del 25%. Se han descrito más de 5.000 trastornos mendelianos.

39. Defina los rasgos poligénicos.

Los rasgos poligénicos están determinados por múltiples genes, que se localizan en más de un cromosoma. La herencia multifactorial representa los efectos aditivos de muchos genes anómalos y factores ambientales (p. ej., obesidad, hipertensión, aterosclerosis y diabetes). Los trastornos multifactoriales suelen aparecer de forma familiar. La probabilidad de aparición es del 5-10% aproximadamente para los familiares de primer grado.

40. ¿Cómo se heredan las alteraciones cromosómicas?

La mayor parte de las alteraciones numéricas culminan en la muerte del embrión. Los individuos con síndromes monosómicos o trisómicos casi siempre son estériles, como sucede en el síndrome de Down (trisomía 21), el síndrome de Klinefelter (trisomía XXY) y el síndrome de Turner (monosomía X). Las alteraciones cromosómicas estructurales que no implican pérdida de cromatina (p. ej., las translocaciones equilibradas) no se asocian a alteraciones del fenotipo y se pueden transmitir a la descendencia.

41. Comente el polimorfismo alélico.

La mayor parte de los genes se incluyen en secuencias múltiples en una población. Se estima que 1 de cada 250 pares de bases del genoma humano es variable (polimorfo). Los polimorfismos suelen reflejar mutaciones silentes (no mortales); sin embargo, los alelos polimorfos pueden expresar diferencias en la función de las proteínas. Por ejemplo, una sustitución de una base única convierte la enzima del grupo A de la sangre humana (GalNac transferasa) en la enzima del grupo B de la sangre (Gal transferasa).

42. Explique la codominancia y la pleiotropía.

La codominancia es la expresión de alelos polimorfos que determina un fenotipo nuevo. Por ejemplo, los genes que codifican el sistema del grupo sanguíneo ABH muestran una herencia codominante. Dos genes glucosiltransferasa (A y B) determinan los cuatro tipos de grupos sanguíneos: A, B, AB y O.

La pleiotropía es la producción de un solo gen mutante con efectos múltiples, en apariencia no relacionados. Así, por ejemplo, la proteína HbS mutante predispone a los hematíes a la lisis en pacientes con drepanocitosis, pero también provoca una amplia gama de complicaciones vasculares, como trombosis, infartos y fibrosis.

43. Explique la base bioquímica de una mutación.

Las mutaciones son cambios estructurales en el ADN que pueden afectar a la expresión y función de las proteínas. Las mutaciones aparecen de forma espontánea y son la base de la evolución de la vida en la Tierra. Las mutaciones que afectan a la línea germinal se transmiten a las generaciones futuras. Las que afectan a las células somáticas participan en la patogenia de las neoplasias. Los fármacos, sustancias químicas y agentes físicos que aumentan la frecuencia de mutaciones son carcinógenos y teratógenos. Se producen mutaciones en secuencias codificantes y no codificantes. Los siguientes son los principales tipos de mutación genética:

- Las mutaciones puntuales son sustituciones de una sola base que pueden cambiar un codón de un aminoácido a otro (mutación de sentido erróneo) o introducir un codón de interrupción prematura (mutación sin sentido).
- Las mutaciones de la pauta de lectura son inserciones o deleciones de pares de bases que modifican la pauta de lectura del codón.
- Las deleciones extensas pueden condicionar la pérdida de un gen o la yuxtaposición de genes, que da lugar a un híbrido que codifica una nueva proteína de «fusión».
- La expansión de una repetición de trinucleótidos se puede encontrar en genes con secuencias repetidas. El tamaño normal de la repetición es de 10-30, pero los pacientes afectados pueden tener cientos o miles de repeticiones.

44. Enumere ejemplos de enfermedades genéticas asociadas a la expansión de una repetición de un trinucleótido.

▪ La enfermedad de Huntington es un proceso neurodegenerativo mortal asociado a la expansión del trinucleótido CAG dentro del gen de Huntington. Se trata de un proceso autosómico dominante con una incidencia de 1 por cada 15.000.

▪ El síndrome del X frágil es la causa hereditaria de retraso mental más frecuente, se asocia a la expansión del trinucleótido CGG que silencia el promotor del gen FMR1 y es un trastorno recesivo ligado a X con una incidencia de 1 por cada 1.250 en varones y 1 por cada 2.500 en mujeres.

▪ La distrofia miotónica es la causa más frecuente de distrofia muscular en adultos. Se asocia a la expansión del trinucleótido CTG dentro de una proteína cinasa. Es una enfermedad autosómica dominante con una incidencia de 1 por cada 7.000.

▪ La ataxia de Friedreich es la forma de ataxia hereditaria más frecuente. Se asocia a la expansión del trinucleótido GAA dentro del gen de la frataxina. Es una enfermedad autosómica recesiva poco frecuente con una incidencia de 1 por cada 50.000.

45. Enumere los mecanismos mediante los cuales las mutaciones producen enfermedades genéticas.

Las mutaciones pueden afectar a aspectos cuantitativos y cualitativos de la expresión génica.

- Las mutaciones en secuencias promotoras pueden suprimir la transcripción.
- Las mutaciones cerca de la unión entre intrones y exones pueden afectar a la separación del ARNm y a la estructura del dominio proteico.
- Las mutaciones sin sentido pueden bloquear la traducción.
- Las mutaciones puntuales y de pauta de lectura y las deleciones pueden condicionar la producción de proteínas anómalas. Estas proteínas anómalas pueden asociarse a una ganancia o pérdida de la función. Si la proteína forma parte de una vía metabólica, las mutaciones podrán bloquear la síntesis de componentes clave o determinar la aparición de metabolitos intermedios. La enfermedad de Gaucher es un ejemplo de enfermedad por depósito lisosomal en la cual los macrófagos acumulan glucosilceramida (un metabolito intermediario) porque falta la glucosil hidrolasa adecuada.

46. Explique las principales características de la herencia autosómica dominante.

- La herencia de un alelo defectuoso es suficiente para provocar la enfermedad.
- Los varones y las mujeres se afectan por igual porque el alelo defectuoso se localiza en un autosoma.
- Los hijos de un progenitor heterocigoto tienen un riesgo aproximado de heredar la enfermedad del 50%.
- Los hijos no afectados no transmiten la enfermedad a su descendencia.
- Si la enfermedad interfiere con la capacidad reproductora, la mayor parte de los casos corresponderán a mutaciones de novo.
- Las enfermedades pueden mostrar penetrancia reducida y expresividad variable.
- Se encuentran individuos homocigotos recesivos (p. ej., hipercolesterolemia familiar).

Véase la figura 6-1.

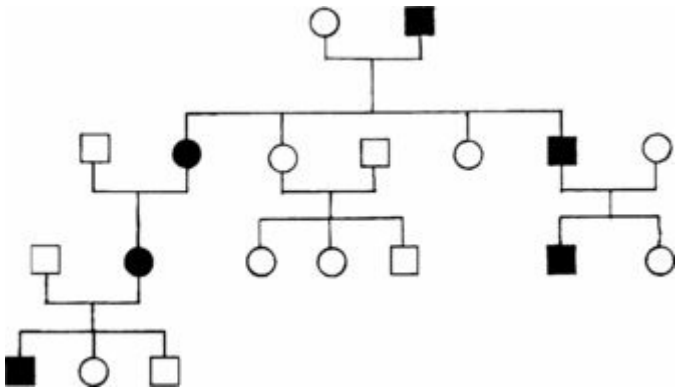


Figura 6-1. Herencia autosómica dominante.

47. Explique los conceptos de penetrancia reducida y expresividad variable.

La penetrancia es el porcentaje de individuos con un gen defectuoso que muestran las manifestaciones fenotípicas de la enfermedad. Algunas mutaciones nocivas permanecen silentes (penetrancia reducida) por los efectos modificantes de otros genes y situaciones ambientales.

La expresividad alude a la variabilidad en la presentación clínica o manifestación de la enfermedad.

48. Enumere las enfermedades autosómicas dominantes más frecuentes y su incidencia.

Véase la tabla 6-1.

TABLA 6-1 Principales enfermedades autosómicas dominantesy su incidencia

Enfermedad	**Frecuencia**
Hipercolesterolemia familiar	1:500
Poliquistosis renal del adulto	1:1.000
Eliptocitosis hereditaria	1:2.500
Neurofibromatosis de tipo I	1:3.500
Esferocitosis hereditaria	1:5.000
Síndrome de Ehlers-Danlos	1:5.000
Enfermedad de von Willebrand	1:8.000
Poliposis adenomatosa familiar del colon	1:10.000

49. Enumere los trastornos autosómicos dominantes más frecuentes que afectan al sistema musculoesquelético.

Véase la tabla 6-2.

TABLA 6-2 Principales trastornos autosómicos dominantes que afectan al sistema musculoesquelético

Enfermedad	**Frecuencia**
Síndrome de Ehlers-Danlos de tipo III	1:5.000
Distrofia miotónica	1:7.000
Síndrome de Marfan	1:10.000
Osteogénesis imperfecta	1:10.000
Acondroplasia	1:15.000

50. Explique por qué las enfermedades autosómicas dominantes suelen afectar a las proteínas estructurales y a los receptores más que a las enzimas.

Las proteínas estructurales y los receptores se asocian a una herencia dominante porque es típico que interaccionen para formar complejos multiméricos. La existencia de una proteína defectuosa en pacientes con un alelo mutante puede ser suficiente para conseguir que todo el complejo no funcione. Por ejemplo, los pacientes con una osteogénesis imperfecta sintetizan una cadena de colágeno anómalo que bloquea el ensamblaje de las fibrillas de colágeno triméricas. Por el contrario, las enzimas se suelen heredar de forma autosómica recesiva, porque una reducción de la actividad enzimática de un 50% en pacientes con un alelo mutante se puede corregir aumentando la concentración del sustrato. La reducción completa (100%) de la actividad enzimática en los pacientes con dos alelos mutantes no se puede corregir y determina la evidencia clínica de la enfermedad.

51. ¿Cuáles son las características clínicas típicas del síndrome de Marfan?

El síndrome de Marfan es una enfermedad autosómica dominante asociada a mutaciones en el gen que codifica la fibrilina-1. Un tercio de los casos se producen por mutaciones de novo. Las fibrilinas son una familia de proteínas parecidas al colágeno que forman microfibrillas en la matriz extracelular. Se cree que las microfibrillas controlan la organización de las fibras ricas en elastina, responsable de la elasticidad de los tejidos elásticos. La ausencia de fibrilina se asocia a malformaciones en el sistema esquelético, el sistema cardiovascular y el ojo.

- Los pacientes con síndrome de Marfan son altos y delgados. Tienen los dedos de las manos largos y delgados (aracnodactilia) y pueden tener un cráneo alargado (dolicocefalia). Otras manifestaciones esqueléticas son pectus excavatum, pectus carinatum, articulaciones hiperextensibles y cifoescoliosis. Los pacientes muestran tendencia a sufrir luxaciones y hernias.
- La enfermedad cardiovascular es la causa más frecuente de muerte en el síndrome de Marfan. Sin una elasticidad adecuada, la media de la aorta ascendente se debilita y se produce dilatación y aneurismas disecantes. La dilatación del anillo de la aorta produce insuficiencia aórtica. Los aneurismas disecantes se pueden romper hacia la cavidad peritoneal o el retroperitoneo. Otras complicaciones posibles del síndrome de Marfan son el prolapso de la válvula mitral y la insuficiencia cardíaca congestiva.
- Es frecuente la luxación del cristalino porque las zónulas ciliares que sujetan el cristalino están constituidas por fibrilinas. Otras posibles complicaciones son miopía y desprendimiento de retina.
- Sin tratamiento, los pacientes con síndrome de Marfan fallecen por enfermedad cardiovascular entre los 30 y los 40 años. Un tratamiento adecuado (fármacos para controlar la presión arterial e injertos aórticos) permite a la mayor parte de los pacientes tener una esperanza de vida normal.

52. ¿Cuáles son las características clínicas típicas del síndrome de Ehlers-Danlos?

El síndrome de Ehlers-Danlos (SED) corresponde a un grupo de enfermedades autosómicas dominantes asociadas a hiperelasticidad y fragilidad de la piel. Se han descrito más de 10 tipos de SED. Una característica común a todos los tipos es un defecto en el colágeno a nivel de la síntesis, la secreción y la modificación tras la traducción. Los SED de tipos I a IV, VII y X se asocian a la síntesis de una proteína de colágeno anómala, mientras que los SED de tipos VI y IX se asocian a defectos en las enzimas responsables de procesar el colágeno (p. ej., lisil oxidasa). El SED de tipo IV (ausencia de colágeno de tipo III) se asocia a las complicaciones más peligrosas para la vida. Las características clínicas típicas del SED son:

- Hiperelasticidad y fragilidad de la piel.
- Hipermovilidad articular.
- Diátesis hemorrágica.
- Dehiscencia de las incisiones quirúrgicas.
- Rotura espontánea de las arterias de gran calibre, intestino y útero gestante (SED de tipo IV).
- Cifoescoliosis y ceguera (SED de tipo VI).
- Rotura vesical y alteraciones esqueléticas (SED de tipo IX).

53. ¿Cuáles son las características clínicas típicas de la osteogénesis imperfecta?

La osteogénesis imperfecta (enfermedad de los huesos frágiles) es una enfermedad autosómica dominante asociada a mutaciones del gen que codifica el colágeno de tipo I. Se describen cuatro subtipos:

- En el tipo I, los lactantes parecen normales al nacer, pero sufren múltiples fracturas óseas durante la lactancia. Los niños tienen escleróticas azules y sufren una hipoacusia.
- La enfermedad de tipo II suele ser mortal in utero o al poco de nacer.
- La enfermedad de tipo III se asocia a talla baja y malformaciones esqueléticas visibles desde el nacimiento.
- La enfermedad de tipo IV se parece a la de tipo I, pero muestra un fenotipo variable con escleróticas normales.

54. ¿Cuáles son las características clínicas típicas de la neurofibromatosis?

La neurofibromatosis (NF) de tipo 1 es una enfermedad autosómica dominante que se caracteriza clínicamente por la aparición de múltiples neurofibromas cutáneos. Estos tumores benignos originados en las células de Schwann se asocian de forma estrecha a los nervios periféricos. El gen NF1 codifica una proteína activadora de GTPasa, la neurofibromina, que sirve para suprimir (apagar) la actividad de la proteína ras. Cuando falta la neurofibromina, las señales transmitidas por ras permiten una proliferación celular incontrolada y la aparición de tumores benignos policlonales. NF1 se comporta como un gen supresor de tumores, igual que Rb, WT1 y p53. NF1 se asocia a una elevada frecuencia de mutaciones y la mitad de los casos se deben a mutaciones nuevas (espontáneas). Las características clinicopatológicas de la NF de tipo 1 son:

- Múltiples neurofibromas cutáneos que aparecen al final de la infancia.
- Neurofibromas plexiformes que infiltran estructuras internas y desfiguran al enfermo.
- Aparecen neurofibrosarcomas aproximadamente en un 5% de los enfermos.
- Manchas café con leche (máculas pardas claras en la piel).
- Nódulos de Lisch (nódulos pigmentados a nivel del iris).
- Lesiones esqueléticas, como escoliosis y seudoartrosis.
- Retraso mental leve.
- Riesgo de leucemia en niños (aumenta más de 200 veces).

La neurofibromatosis de tipo 2 (neurofibromatosis central) se trata de una enfermedad autosómica dominante infrecuente que se asocia a mutaciones del gen NF2. La incidencia de NF de tipo 2 es de 1 por cada 50.000, mientras que la de tipo 1 es de 1 por cada 3.500. La mayor parte de los pacientes con NF de tipo 2 sufren schwannomas del nervio acústico intracraneales bilaterales.

55. ¿Cuáles son las características clínicas típicas de la acondroplasia?

El enanismo acondroplásico es una enfermedad autosómica dominante frecuente que afecta al crecimiento de los condroblastos epifisarios y a su diferenciación. Los pacientes muestran unos miembros cortos con cabeza y tórax normales. La cara es pequeña con una frente protruyente, y el puente nasal está indentado de forma importante. La patogenia de la acondroplasia se relaciona con mutaciones con ganancia de función del receptor de FGF-3. La activación constitutiva de este receptor de los factores de crecimiento suprime el crecimiento del cartílago epifisario e impide la formación del hueso encondral. La inteligencia y la esperanza de vida de estos pacientes son normales.

56. ¿Cuáles son las características clínicas típicas de la hipercolesterolemia familiar?

La hipercolesterolemia familiar es una enfermedad autosómica dominante frecuente que se asocia a mutaciones en el gen del receptor de la lipoproteína de baja densidad (LDL). Los pacientes con este cuadro muestran concentraciones altas de LDL en la sangre y un aumento del depósito de colesterol en arterias, tendones y piel. La concentración media de colesterol en heterocigotos es de 350 mg/dl (normal <200 mg/dl), mientras que en los poco frecuentes pacientes homocigotos pueden alcanzarse 1.000 mg/dl. Los macrófagos tisulares internalizan el exceso de colesterol y forman nódulos de «células espumosas» ricas en lípidos en la piel (xantomas) y las arterias (ateromas).

Los pacientes con hipercolesterolemia familiar muestran signos de aterosclerosis acelerada. Los heterocigotos sufren una enfermedad coronaria por aterosclerosis grave a los 40 años. La mayor parte de los homocigotos fallecen por infarto de miocardio a los 30 años. El trasplante hepático es un tratamiento eficaz en los pacientes con hipercolesterolemia familiar porque los receptores de LDL se expresan fundamentalmente en la superficie de los hepatocitos.

Se describen varias clases de mutaciones como base de los distintos mecanismos bioquímicos de esta enfermedad:

- Las mutaciones de clase 1 son las más frecuentes y se corresponden con deleciones extensas del gen del receptor de LDL (es decir, alelo nulo).
- Las mutaciones de clase 2 impiden el transporte de la cadena polipeptídica naciente del receptor de LDL al aparato de Golgi y la superficie celular.
- Las mutaciones de clase 3 generan receptores en la superficie celular que no se consiguen unir al LDL.
- Las mutaciones de clase 4 permiten la unión de LDL al receptor, pero no se pueden agrupar los receptores en las fositas recubiertas ni internalizarse mediante endocitosis.
- Las mutaciones de clase 5 impiden que se recicle el receptor de LDL de nuevo a la membrana.

57. Explique las principales características de la herencia autosómica recesiva.

- El fenotipo se expresa sólo en homocigotos con los dos alelos mutantes.
- Es típico que ambos progenitores sean portadores heterocigotos asintomáticos.
- Un 25% de la descendencia de los homocigotos será homocigoto para la enfermedad.
- Un 50% de la descendencia de progenitores heterocigotos será heterocigoto y portador del alelo mutante.
- La enfermedad la transmiten portadores heterocigotos, porque la mayoría de los homocigotos fallecen antes de alcanzar la edad para reproducirse.
- El fenotipo de la enfermedad se transmite por igual a varones y mujeres.
- La enfermedad puede aparecer en parejas consanguíneas por el aumento de la frecuencia de portadores.
- Los rasgos recesivos se encuentran con más frecuencia en los niños, mientras que los rasgos dominantes se encuentran con más frecuencia en los adultos.

Véase la figura 6-2.

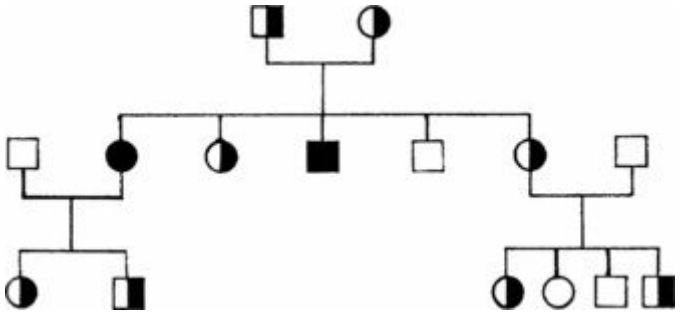


Figura 6-2. Herencia autosómica recesiva.

58. Comente la base bioquímica de los trastornos autosómicos recesivos.

Los trastornos autosómicos recesivos suelen producirse por mutaciones en las enzimas que reducen la producción de un producto metabólico y condicionan la acumulación de un sustrato no metabolizado. La pérdida de un alelo no suele provocar un fenotipo anómalo, porque los mecanismos de compensación pueden superar una deficiencia enzimática aumentando la concentración del sustrato. Sin embargo, los mecanismos de compensación no consiguen superar la falta de actividad enzimática en los homocigotos con dos alelos mutantes. Por tanto, las enfermedades causadas por la acumulación del sustrato no metabolizado se asocian normalmente a una herencia autosómica recesiva.

59. Enumere las enfermedades autosómicas recesivas más frecuentes y su incidencia.

Véase la tabla 6-3.

TABLA 6-3 Principales enfermedades autosómicas recesivas y su incidencia

Enfermedad	**Frecuencia**
Drepanocitosis	Alta
Beta-talasemia	Alta
Alfa-talasemia	Alta
Hemocromatosis hereditaria	1:400
Enfermedad de Gaucher	1:1.000
Deficiencia de mieloperoxidasa	1:2.000
Fibrosis quística	1:2.500

60. ¿Cuáles son las características clínicas típicas de la fibrosis quística?

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad autosómica recesiva frecuente asociada a una alteración del canal de cloro (regulador transmembrana de la fibrosis quística) y una alteración del transporte de electrólitos en las células epiteliales. Cuando no se secreta cloro, se forma un moco viscoso en las secreciones de muchos órganos corporales. Por eso, los pacientes con FQ desarrollan una enfermedad pulmonar crónica con FQ del páncreas exocrino. La FQ se diagnostica determinando el aumento de las concentraciones de electrólitos en el sudor (prueba del cloro en el sudor). Se dice que los niños con FQ tienen una piel de «sabor salado». La FQ es la enfermedad autosómica recesiva más frecuente en los pacientes de raza blanca y se estima una frecuencia de portadores de 1 por cada 25. Las características clínicas de la FQ afectan sobre todo a los pulmones, el páncreas, el tubo digestivo y el aparato reproductor.

- La enfermedad pulmonar crónica es la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad en pacientes con FQ. La pérdida de la barrera mucociliar y la obstrucción de la vía respiratoria determinan infecciones secundarias, que provocan bronquitis crónica, bronconeumonía, abscesos pulmonares y bronquiectasias. Los gérmenes más frecuentes en los pulmones de los pacientes con FQ son *Staphylococcus* y *Pseudomonas*. Los pacientes desarrollan una insuficiencia respiratoria con fracaso cardíaco derecho (cor pulmonale).
- El moco denso hace que la mayor parte de los pacientes con FQ sufran una pancreatitis crónica con pérdida de la función exocrina del páncreas (es decir, pérdida de las células acinares y fibrosis quística). Se puede producir también una cirrosis biliar secundaria por bloqueo de los conductos biliares.
- La obstrucción del intestino delgado (íleo meconial) suele producirse en lactantes con FQ, por la ausencia de enzimas pancreáticas y el aumento de la viscosidad de las secreciones intestinales. Se produce un síndrome de malabsorción en los primeros días de vida posnatal que cursa con esteatorrea (heces grasas malolientes), deficiencias nutricionales y retraso del crecimiento.
- La mayor parte de los varones con FQ son infértiles por fibrosis del conducto deferente, el epidídimo y las vesículas seminales. La mayor parte de las mujeres son infértiles por amenorrea y aumento de la densidad de los tapones mucosos cervicales.

61. Cite ejemplos de errores congénitos del metabolismo de los aminoácidos.

- La fenilcetonuria (FCN) se asocia a retraso mental por hiperfenilalaninemia.
- La tirosinemia se asocia a hepatopatía en pacientes con hipertirosinemia.
- La alcaptonuria se asocia a un oscurecimiento de la orina por la oxidación del ácido homogentísico.
- El albinismo se asocia a hipopigmentación de la piel por una síntesis insuficiente de melanina.

62. ¿Cuáles son las características clínicas típicas de la FCN?

La FCN es una enfermedad autosómica recesiva que (sin tratamiento) puede ocasionar lesiones cerebrales graves en lactantes y niños. Estas lesiones cerebrales se deben al aumento de las concentraciones en la sangre de la fenilalanina de la dieta (hiperfenilalaninemia) por la deficiencia de fenilalanina hidroxilasa hepática. La fenilalanina es un aminoácido esencial que normalmente se obtiene de la dieta y se oxida en el hígado a tirosina gracias a la fenilalanina hidroxilasa. Cuando esta enzima hepática falta, la fenilalanina se convierte en fenilcetonas. El nombre FCN se debe a que estas fenilcetonas (p. ej., el ácido fenilpirúvico) se pueden detectar en la orina del paciente.

La fenilalanina provoca lesiones cerebrales irreversibles porque inhibe la síntesis de neurotransmisores y el transporte de aminoácidos. Esto condiciona una ausencia de desarrollo neuronal con una síntesis de mielina defectuosa. Los niños con FCN son normales desde un punto de vista intelectual al nacer. Sin embargo, en cuanto se empieza a introducir la fenilalanina en la dieta, estos lactantes sufren un retraso mental irreversible con una reducción del CI a 50 en 1 año. Los niños con FCN suelen ser rubios y tienen ojos azules porque no pueden convertir la fenilalanina en tirosina para la síntesis de melanina. Es evidente un olor «a ratón» porque se forma ácido fenilacético. El tratamiento de la FCN consiste en la eliminación de la fenilalanina de la dieta.

63. ¿Cuáles son las características clínicas típicas de la alcaptonuria?

La alcaptonuria (ocronosis) es una enfermedad autosómica recesiva poco frecuente causada por mutaciones del gen que codifica la oxidasa del ácido homogentísico. Esta deficiencia enzimática bloquea el metabolismo de la fenilalanina y condiciona la acumulación de ácido homogentísico en el tejido conjuntivo rico en colágeno de todo el cuerpo. La excreción del ácido homogentísico hace que la orina se oscurezca con el tiempo (oxidación). Las características clínicas de la alcaptonuria se relacionan principalmente con la artropatía degenerativa secundaria al depósito de ácido homogentísico en el cartílago de las articulaciones y la columna vertebral.

64. ¿Cuáles son las características clínicas típicas del albinismo?

El albinismo es un conjunto de trastornos hereditarios asociados a una hipopigmentación por un defecto en la síntesis de melanina. La forma más frecuente es el albinismo oculocutáneo (AOC), un rasgo autosómico recesivo caracterizado por una deficiencia de melanina en la piel, los folículos pilosos y los ojos. Se describen dos tipos fundamentales:

- El AOC tirosinasa positivo es el tipo más frecuente tanto en pacientes blancos como en negros. Se desconoce el defecto bioquímico. Los lactantes nacen con un albinismo completo, pero la pigmentación aumenta con la edad.
- El AOC tirosinasa negativo es el segundo tipo más frecuente de AOC. Se caracteriza por la ausencia completa de tirosinasa. La tirosinasa convierte la tirosina para formar melanina. Por tanto, los pacientes carecen de melanina y muestran un pelo blanco níveo, piel rosada, ojos azules y pupilas rojas. Sufren fotofobia, estrabismo, nistagmo y una menor agudeza visual. La incidencia de carcinoma epidermoide está también aumentada.

65. Explique la patogenia de las enfermedades por depósito lisosomal.

Las enfermedades por depósito lisosomal comprenden un amplio grupo de rasgos autosómicos recesivos (>40) caracterizados por la acumulación de sustratos no metabolizados dentro de los lisosomas. Estas enfermedades se deben a mutaciones en los genes que codifican las hidrolasas ácidas lisosomales o sus proteínas activadoras. Sin una enzima catabólica, los lisosomas se llenan de sustratos no metabolizados y al final se alteran las funciones celulares. Los sustratos macromoleculares derivan de los componentes celulares (autofagia) o de origen extracelular (heterofagia). Las enfermedades por depósito lisosomal se clasifican según el tipo de material que se acumule; los grupos fundamentales son las esfingolipidosis, las mucopolisacaridosis y las glucogenosis.

66. Enumere ejemplos de enfermedades por depósito lisosomal.

Esfingolipidosis:

- Enfermedad de Gaucher.
- Enfermedad de Tay-Sachs.
- Enfermedad de Niemann-Pick.

Mucopolisacaridosis:

- Enfermedad de Hurler (se debe a una deficiencia de iduronidasa con depósito de dermatán o heparán sulfato no metabolizado; cursa con malformaciones esqueléticas, enanismo y retraso mental).
- Enfermedad de Hunter (se debe a una deficiencia de iduronato sulfatasa con depósito de dermatán o heparán sulfato no metabolizado).

Glucogenosis:

- Enfermedad de Pompe (se debe a una deficiencia de alfa-glucosidasa con un depósito de glucógeno).

67. ¿Cuáles son las características clínicas típicas de la enfermedad de Tay-Sachs?

La enfermedad de Tay-Sachs es un cuadro autosómico recesivo caracterizado por la incapacidad de degradar el ganglíosido GM2 por una deficiencia de N-acetil-galactosaminidasa (hexosaminidasa). El ganglíosido GM2 es abundante en las células del sistema nervioso central y se acumula dentro de los lisosomas de las neuronas y los macrófagos. Las características clínicas de esta enfermedad de Tay-Sachs son una mancha rojo cereza de la retina, ceguera y retraso mental. Esta enfermedad es frecuente en los judíos procedentes de la Europa del Este (askenazis), que tienen una frecuencia aproximada de portadores de 1 por cada 30. La enfermedad de Tay-Sachs aparece en la lactancia (6-10 meses) con retraso mental y motor. A continuación aparecen convulsiones y ceguera. La mayor parte de los niños con este cuadro fallecen antes de cumplir los 4 años de edad.

68. ¿Cuáles son las características clínicas típicas de la enfermedad de Gaucher?

La enfermedad de Gaucher es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por mutaciones en el gen de la glucocerebrosidasa. La glucosilceramida (cerebrósido) procede de la degradación de los glucoesfingolípidos, que son abundantes en las membranas plasmáticas de las neuronas y las células sanguíneas. El cerebrósido se escinde en glucosa y ceramida libre por acción de la glucocerebrosidasa. La deficiencia de esta enzima hace que se acumule cerebrósido en los lisosomas de las células fagocíticas de todo el organismo. Se describen dos formas fundamentales de la enfermedad de Gaucher: la de tipo I (de inicio adulto) y la de tipo II (de lactantes). La enfermedad de Gaucher de tipo I es la forma más frecuente (99% de los casos). Se trata de un proceso crónico que afecta fundamentalmente al bazo y al hueso. La clínica característica incluye hepatoesplenomegalia, pancitopenia, trombocitopenia, dolor óseo y fracturas óseas. Es posible identificar macrófagos repletos de lípidos almacenados (células de Gaucher) en el bazo, el hígado, los ganglios linfáticos y la médula ósea. Los lactantes con la infrecuente enfermedad de Gaucher de tipo II carecen por completo de la actividad de la enzima glucocerebrosidasa. Estos niños sufren una degeneración progresiva del sistema nervioso central con muerte prematura.

69. ¿Cuáles son las características clínicas típicas de las enfermedades por depósito de mucopolisacáridos (mucopolisacaridosis)?

Las mucopolisacaridosis son un grupo de enfermedades autosómicas recesivas del metabolismo de los glucosaminoglucanos. Estos glucosaminoglucanos son polisacáridos de alto peso molecular asociados a los proteoglucanos, como el dermatán sulfato, queratán sulfato, condroitín sulfato y heparán sulfato. Estas macromoléculas son especialmente abundantes en la sustancia fundamental del tejido conjuntivo. Las mucopolisacaridosis son procesos crónicos con afectación hepática, esplénica, de la médula ósea, de los vasos sanguíneos y del corazón. Entre las características clínicas se incluyen rasgos faciales toscos, rigidez articular y retraso mental. Las causas fundamentales de muerte son la insuficiencia cardíaca congestiva y el infarto de miocardio.

70. ¿Cuáles son las características clínicas típicas de las enfermedades por depósito de glucógeno (glucogenosis)?

Las glucogenosis son un conjunto de enfermedades autosómicas recesivas del metabolismo del glucógeno. El glucógeno es un polímero muy ramificado de glucosa que se degrada de forma enzimática para generar azúcares libres para la producción de energía mediante glucólisis. Las características clínicas de las glucogenosis varían en gran medida según la enzima concreta que falte, desde una enfermedad específica de un órgano a un proceso sistémico. Algunos defectos enzimáticos cursan con hepatomegalia e hipoglucemia, mientras que otros se asocian calambres musculares tras el ejercicio.

71. Explique las principales características de la herencia recesiva ligada al X.

- La enfermedad aparece exclusivamente en los varones.
- Las mujeres heterocigotas son portadoras, pero no tienen evidencia de enfermedad.
- Los hijos varones de mujeres portadoras tienen un riesgo del 50% de heredar la enfermedad.
- Las hijas de las mujeres portadoras son asintomáticas, pero se espera que un 50% sean portadoras de la enfermedad.
- Todas las hijas de los padres afectados son portadoras asintomáticas.
- Los hijos varones de padres afectados están libres del rasgo y no pueden transmitir la enfermedad a sus descendientes.
- Las mujeres homocigotas sintomáticas se producen exclusivamente por la infrecuente unión entre un varón afectado y una portadora asintomática.

Véase la figura 6-3.

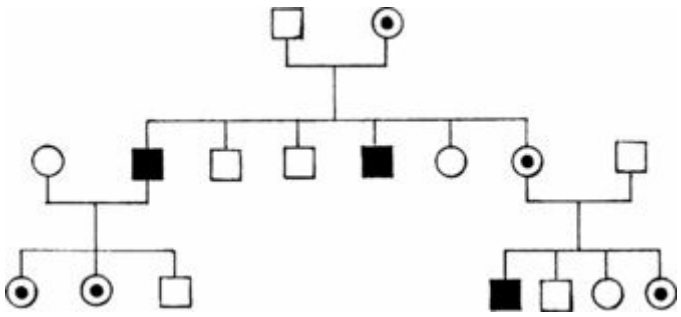


Figura 6-3. Herencia recesiva ligada al sexo.

72. Enumere las enfermedades recesivas ligadas al X más frecuentes y su incidencia.

Véase la tabla 6-4.

TABLA 6-4 Principales enfermedades recesivas ligadas al x y su incidencia

Enfermedad	**Frecuencia en varones**
Síndrome del X frágil	1:1.000
Distrofia muscular de Duchenne-Becker	1:3.500
Hemofilia A (deficiencia del factor VIII)	1:10.000
Síndrome de Lesch-Nyhan (deficiencia de HPRT)	1:10.000

73. ¿Cuáles son las características clínicas típicas de la distrofia muscular?

La distrofia muscular es una enfermedad recesiva ligada al X frecuente debida a mutaciones en el gen que codifica la distrofina. La distrofina es una proteína del citoesqueleto que une las células musculares con la laminina de la matriz extracelular. Los defectos de la distrofina provocan daños en la membrana y necrosis de las células musculares. Las deleciones pequeñas en el dominio N-terminal de la distrofina ocasionan síntomas leves (tipo Becker), mientras que las deleciones extensas del dominio C-terminal provocan el tipo más grave denominado Duchenne. Las características clínicas de la distrofia muscular de Duchenne son debilidad muscular (que se manifiesta por primera vez cuando el niño empieza a gatear), seudohipertrofia de los músculos de las pantorrillas, miocardiopatía y deterioro progresivo del CI. La causa de muerte más frecuente es la insuficiencia cardíaca congestiva y estos niños mueren a una media de edad de 17 años.

74. ¿Cuáles son las características clínicas típicas de la hemofilia A?

La hemofilia A es una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X debida a mutaciones en el gen que codifica el factor VIII de la coagulación. Sin este factor de la coagulación, los pacientes muestran hemorragias espontáneas en las articulaciones y los órganos internos. Los síntomas de la enfermedad pueden ser leves o graves, según la intensidad de la actividad del factor de la coagulación en la sangre. Entre las complicaciones de la hemofilia se incluyen artrosis deformante, hematuria, obstrucción intestinal y deterioro respiratorio. El tratamiento de la hemofilia con factor de la coagulación aislado de sangre humana agregada permitió la transmisión del VIH en los primeros años de la pandemia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Ahora, los pacientes reciben un tratamiento seguro y eficaz con factores de la coagulación recombinantes, sin riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas.

75. ¿Cuáles son las características clínicas típicas del síndrome del X frágil?

El síndrome del X frágil es una enfermedad recesiva ligada al X asociada a la expansión de una repetición de trinucleótidos (CGC) dentro del gen FM1. Esta mutación determina la aparición de un sitio frágil inducible, que se reconoce con facilidad mediante análisis del cariotipo (microscopio óptico). El síndrome del X frágil es la segunda causa más frecuente de retraso mental tras el síndrome de Down. Afecta a 1 de cada 1.250 varones y a 1 de cada 2.500 mujeres. Los signos y los síntomas clínicos del síndrome del X frágil en varones son:

- Aumento del perímetro craneal con rasgos faciales toscos.
- Hiperextensibilidad articular.
- Testículos aumentados de tamaño (macroorquidia).
- Alteraciones de las válvulas cardíacas.
- Retraso mental con CI entre 20 y 60.

76. ¿Cómo se hereda el síndrome del X frágil?

Aunque este síndrome es un defecto monogénico, muestra una herencia no clásica:

- Aproximadamente un 20% de los varones con un sitio frágil en el X tiene un fenotipo normal y se comporta como portador asintomático.
- Un 50% de las mujeres heterocigotas (portadoras) muestra cierto grado de retraso mental. Esta característica se puede explicar por los patrones de inactivación del X durante la embriogénesis.
- Los síntomas clínicos suelen aumentar conforme el rasgo pasa de una generación a otra. Esta característica, denominada *anticipación,* se considera debida a la expansión progresiva del trinucleótido durante la meiosis materna. La gravedad de los síntomas clínicos guarda relación con el número de repeticiones del trinucleótido.

Herencia Mitocondrial

77. ¿Cómo producen enfermedad sistémica las mutaciones de los genes mitocondriales?

Las mitocondrias son simbiontes primordiales en las células eucariotas que generan adenosina trifosfato (ATP) mediante el transporte de electrones y la fosforilación oxidativa. Las mitocondrias contienen su propio ADN circular, que representa aproximadamente un 1% del genoma humano. Como los espermatozoides no aportan mitocondrias al óvulo durante la fecundación, todos los genes mitocondriales (y las correspondientes enfermedades) se heredan de la madre. Las mutaciones que alteran la síntesis de la ATP afectan principalmente a los tejidos con grandes demandas de energía (es decir, sistema nervioso central, corazón y músculo esquelético).

78. Enumere las enfermedades asociadas a mutaciones en los genes mitocondriales.

- Neuropatía óptica hereditaria de Leber.
- Síndrome de Kearns-Sayre.
- Síndrome de la epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas.

Impronta Genética

79. ¿Qué es la impronta genética?

El término impronta genética alude a que algunas enfermedades muestran diferencias fenotípicas según se hereden del padre o la madre. Durante la meiosis, los genes masculinos y femeninos se «graban» con las instrucciones para su expresión durante el desarrollo. Estas instrucciones son complementarias, de forma que el desarrollo normal sólo sucede cuando se combinan un pronúcleo masculino y otro femenino. Se cree que la base bioquímica de este fenómeno es la metilación de los pares de base citosina-guanina dentro de las regiones promotoras ricas en GC de los genes regulados durante el desarrollo. Estos fenómenos epigenéticos determinan un silenciamiento reversible de la transcripción. Las mutaciones de los genes improntados no siguen las reglas clásicas de la herencia mendeliana.

80. Cite ejemplos de enfermedades asociadas a defectos de la impronta genética.

Fenotipo asociado a la herencia paterna:

- Síndrome de Prader-Willi (hipotonía, obesidad, hipogonadismo y retraso mental).
- Tumor glómico familiar (tumor doloroso de origen endotelial).

Fenotipo asociado a la herencia materna:

- Síndrome Angelman (hiperactividad, risa inadecuada y convulsiones).
- Síndrome del X frágil (retraso mental, tosquedad facial).

Herencia Multifactorial

81. Explique las principales características de la herencia multifactorial.

La mayor parte de los rasgos humanos (p. ej., talla corporal e inteligencia) no siguen las leyes clásicas de la herencia mendeliana. Estos rasgos, como la mayor parte de las enfermedades crónicas, están determinados por la interacción de múltiples genes con una amplia gama de factores ambientales. Las principales características de la herencia poligénica son las siguientes:

- El grado de los síntomas clínicos es directamente proporcional al número de genes mutantes.
- Los familiares cercanos tienen un riesgo aumentado de sufrir síntomas porque comparten más genes mutantes. Se estima que el riesgo de los familiares de primer grado es del 5-10%.
- Los factores ambientales condicionan la expresión de los síntomas clínicos.
- El riesgo es doble si los hermanos mayores muestran síntomas de la enfermedad.
- Cuanto más graves sean los síntomas, mayor será el riesgo de transmitir el rasgo a la descendencia.
- Algunas enfermedades muestran predilección por el sexo (p. ej., la estenosis congénita del píloro es cinco veces más frecuente en varones).

82. Enumere las enfermedades poligénicas más frecuentes.

- Labio leporino y paladar hendido.
- Defectos del tubo neural (p. ej., anencefalia, mielomeningocele y espina bífida).
- Diabetes mellitus de tipo II.
- Hipertensión arterial.
- Trastornos psiquiátricos (p. ej., depresión maníaca y esquizofrenia).
- Cardiopatía congénita.
- Aterosclerosis.
- Estenosis del píloro.
- Gota.

Diagnóstico De Los Trastornos Genéticos

83. Enumere los métodos principales empleados para el diagnóstico prenatal de los trastornos genéticos.

Los métodos de diagnóstico prenatal de las enfermedades genéticas exigen el aislamiento de células fetales, seguido del análisis del ADN. Los métodos para recoger células embrionarias o fetales son:

- Disección previa a la implantación del embrión para obtener un solo blastómero.
- Amniocentesis para obtener células de la piel fetal exfoliadas al líquido amniótico.
- Biopsia de vellosidades coriales para obtener células fetales extraembrionarias de la placenta.
- Muestras de la sangre del cordón umbilical para conseguir células sanguíneas con núcleo.

El diagnóstico genético previo a la implantación es una tecnología emergente que se ofrece en este momento en más de 50 clínicas de fertilidad de todo el mundo. La extracción de un blastómero de un embrión de ocho células previo a la implantación no modifica la embriogénesis y permite identificar las enfermedades genéticas antes de transferir el embrión a la madre. Por tanto, el diagnóstico genético previo a la implantación se puede utilizar para seleccionar embriones sanos (es decir, embriones sin mutaciones mortales) antes de la implantación.

Los principales métodos utilizados en el diagnóstico prenatal de las enfermedades genéticas son los siguientes:

- El análisis del cariotipo se emplea para identificar alteraciones cromosómicas. Las células se cultivan en presencia de factores de crecimiento para inducir la mitosis y luego se tratan con colchicina para obtener extensiones de cromosomas en metafase. Los cromosomas en metafase se tiñen con tinciones especiales (p. ej., Giemsa) para mostrar los patrones de bandeo propios y después se estudian con mayor aumento para detectar alteraciones estructurales y numéricas de los cromosomas.
- El análisis mediante FISH permite marcar los cromosomas e identificar mutaciones específicas en los genes, como deleciones, translocaciones y mutaciones puntuales. Las sondas de ADN marcadas con colorantes fluorescentes se hibridan con secuencias de ADN específicas, de forma que «pintan» los cromosomas y marcan mutaciones específicas en los genes. A diferencia del análisis del cariotipo, el estudio con FISH se puede realizar con núcleos en interfase.

84. Comente la importancia de la biología molecular para el diagnóstico e investigación de los trastornos genéticos.

Las técnicas de ADN recombinante se emplean de forma habitual para reconocer las mutaciones de un solo gen. La sensibilidad de estos métodos ha aumentado de forma espectacular con el uso de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), mediante la cual se pueden ampliar las muestras de ADN y ARN varios millones de veces. La biología molecular (diagnóstico molecular) se puede emplear para:

- Identificar mutaciones puntuales, translocaciones y deleciones conocidas.
- Encontrar mutaciones en función de los polimorfismos de la longitud de los fragmentos de restricción.
- Investigar la patogenia de las enfermedades genéticas; por ejemplo, se puede emplear para:
  - Clonar genes usando métodos de clonación directa y posicional. (Los métodos directos dependen de la comprensión de los productos génicos anómalos [p. ej., la globina anómala en los pacientes con talasemias]. La clonación posicional depende de los conocimientos acerca de la localización de un gen dentro de un cromosoma determinado.)
  - Producir proteínas puras mediante la tecnología del ADN recombinante (p. ej., factores de la coagulación humanos para los hemofílicos).
  - Analizar los patrones de expresión de los genes con la tecnología de las matrices de ADN (mediante el análisis de miles de genes, los investigadores consiguen información sobre el papel de todo el genoma en el control del fenotipo celular y del organismo).

Páginas En Internet

1. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed
2. http://www-medlib.med.utah.edu/WebPath/webpath.html#MENU
3. http://medgen.genetics.utah.edu/thumbnails.htm
4. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/disease/index.html

Bibliografía

1. Bahado-Singh, R.; Cheng, C.C.; Matta, P.; *et al.*, Combined serum and ultrasound screening for detection of fetal aneuploidy, *Semin Perinatol* **27** (2003) 145-151.
2. Berkowitz, G.S.; Papiernik, E., Epidemiology of preterm birth, *Epidemiol Rev* **15** (1993) 414-443.
3. Clayton-Smith, J., Genomic imprinting as a cause of disease, *BMJ* **327** (2003) 1121-1122.

4. Leonard, J.V.; Morris, A.A.M., Inborn errors of metabolism around time of birth, *Lancet* **356** (2000) 583-587.
5. Meikle, P.J.; Hoopwood, J.J.; Clague, A.E.; Carey, W.F., Prevalence of lysosomal storage diseases, *JAMA* **281** (1999) 249-254.
6. Mennuti, M.T.; Driscoll, D.A., Screening for Down's syndrome—too many choices?*N Engl J Med* **349** (2003) 1471-1473.
7. Wald, N.J.; Watt, H.C.; Hackshaw, A.K., Integrated screening for Down's syndrome based on tests performed during the first and second trimesters, *N Engl J Med* **341** (1999) 461-467.

Capítulo 7. Los Vasos Sanguíneos

Ivan Damjanov, MD, PhD

1. ¿Cuáles son las enfermedades más importantes de los vasos sanguíneos?

- Arteriosclerosis, que incluye los cambios producidos por el envejecimiento y la hipertensión.
- Aterosclerosis, una enfermedad de causa multifactorial.
- Vasculitis, una enfermedad inflamatoria que tiene varias formas clinicopatológicas.
- Venas varicosas.
- Tumores vasculares.

2. ¿Las enfermedades vasculares aparecen a cualquier edad?

Sí, pero se producen con más frecuencia en ancianos.

3. ¿Cuáles son las consecuencias de las enfermedades vasculares?

Las consecuencias más importantes incluyen alteraciones del flujo sanguíneo, como la hipoxia y el infarto.

Arteriosclerosis

4. ¿Cuál es la diferencia entre arteriosclerosis y aterosclerosis?

Arteriosclerosis es un término genérico que se utiliza para el endurecimiento de las arterias y arteriolas. La aterosclerosis es una enfermedad de las arterias que se ven afectadas por placas de ateroma de causa multifactorial.

Se debería tener en cuenta que la aterosclerosis afecta (fundamentalmente) a la aorta y sus ramas principales. La arteriosclerosis puede afectar a cualquier arteria del cuerpo y también a las arteriolas.

5. Cite algunas causas de arteriosclerosis.

▪ La aterosclerosis es la causa más frecuente del endurecimiento de la aorta y de las arterias principales que proveen sangre al corazón, cerebro e intestinos.

▪ La esclerosis calcificante de la media de Mönckeberg se caracteriza por calcificación idiopática de la media de las arterias musculares. Tiene una importancia clínica limitada. Por ejemplo, se pueden ver calcificaciones de las arterias mamarias en las mamografías, que pueden confundirse con calcificaciones relacionadas con el cáncer de mama.

▪ La arteriolosclerosis es una enfermedad de etiología multifactorial relacionada con el envejecimiento. La hipertensión y la diabetes pueden acelerarla.

6. ¿Cuáles son las características histológicas de la arteriolosclerosis?

La arteriolosclerosis se presenta de dos formas histológicas:

- **Arteriolosclerosis hialina:** se caracteriza por engrosamiento de la pared arteriolar debido al acúmulo de material homogéneo rosado en las preparaciones teñidas con hematoxilina-eosina. No se conoce la naturaleza de esta sustancia hialina. La arteriolosclerosis hialina se encuentra típicamente en los riñones de pacientes con diabetes mellitus o hipertensión arterial benigna.
- **Arteriolosclerosis hiperplásica:** se caracteriza por engrosamiento de la pared arteriolar debido a la proliferación concéntrica de células musculares lisas, que dan a las arteriolas aspecto en «capas de cebolla». Estos cambios representan una respuesta adaptativa de las arteriolas a la hipertensión grave («maligna»). La lesión arteriolar causada por el comienzo brusco de la hipertensión maligna puede producir necrosis fibrinoide.

Aterosclerosis

7. ¿Cuál es la lesión distintiva de la aterosclerosis?

Se denomina ateroma, término que en griego designa la palabra gachas, más el sufijo, -*oma,* utilizado para referirse a los tumores (p. ej., melanoma) y otras tumefacciones (p. ej., hematoma).

8. ¿Cómo aparece una placa de ateroma típica?

Una placa de ateroma típica aparece como una induración de la pared del vaso. En una aorta abierta en la autopsia parece una protuberancia amarillenta o elevación de la íntima. Al seccionarla consta de un centro rico en lípidos, blando, recubierto por una cápsula fibrosa. Las placas de ateroma con frecuencia están parcialmente calcificadas.

Puntos Clave: Arteriosclerosis Y Aterosclerosis ☑

1. Arteriosclerosis es un término genérico que designa el endurecimiento de las arterias y arteriolas, se utiliza para varias enfermedades arteriales crónicas; las más importantes son la aterosclerosis y la hipertensión.
2. La aterosclerosis es una enfermedad de origen multifactorial caracterizada por la formación de placas de ateroma.
3. Los factores de riesgo, clasificados como aquellos que pueden ser modificados y aquellos que no, aceleran la formación de placas de ateroma.
4. La hipótesis de la reacción a la agresión proporciona la mejor explicación de la patogenia de la aterosclerosis, pero otras teorías también pueden aclarar algunos aspectos de esta enfermedad.

9. ¿Cuáles son las primeras lesiones reconocibles de la aterosclerosis?

Datos experimentales y estudios de autopsia indican que la aterosclerosis puede comenzar de dos formas: como una estría lipídica o una masa de células musculares lisas en la íntima.

- **Estrías lipídicas:** las estrías lipídicas se desarrollan a partir de los lípidos que penetran en la pared de los vasos sanguíneos desde el plasma. Esta infiltración produce un depósito de lípidos en el estroma de los vasos sanguíneos, donde se oxidan por radicales libres liberados por los macrófagos. Los lípidos oxidados son absorbidos por los macrófagos y células musculares lisas, que los transforman en células espumosas cargadas de grasa. La acumulación de lípidos intracelulares y extracelulares en la íntima explica el aspecto de las estrías lipídicas, que son visibles a simple vista, y también al microscopio en arterias en fresco congeladas seccionadas con criostato.
- **Masas de células musculares lisas en la íntima arterial:** estas masas se forman a partir de las células musculares lisas de la media que crecen hacia la íntima. Esta secuencia de acontecimientos se puede inducir en animales. Si los animales son alimentados con una dieta rica en lípidos, las células musculares lisas los acumulan, contribuyendo a la formación de estrías lipídicas. Se ven masas similares de células musculares lisas en la íntima en humanos en las bifurcaciones arteriales. Se asume que estos engrosamientos intimales se desarrollan en respuesta a la lesión/agresión causada por el flujo sanguíneo turbulento al pasar de un vaso a otro de menor calibre.

10. ¿Qué les ocurre a las placas de ateroma plenamente desarrolladas en la aorta humana?

Las placas de ateroma pueden permanecer sin cambios durante mucho tiempo, y hay evidencia de que pueden incluso experimentar una regresión en ciertas circunstancias. Sin embargo, en la mayoría de los casos las placas de ateroma evolucionan y mostrarán varias complicaciones secundarias, incluidas:

- **Expansión:** las placas de ateroma en expansión se hacen confluyentes al aumentar de tamaño, y a la larga la aorta entera está cubierta por lesiones ateroscleróticas.
- **Fibrosis y calcificación:** la cicatrización transforma las placas de ateroma «blandas» en placas de ateroma «firmes», que se calcifican y se hacen extremadamente duras y frágiles.
- **Ulceración y trombosis:** la rotura del casquete fibroso liberará todo el material semilíquido de la porción central de la placa de ateroma. Debido a que este material contiene tromboplastina, activará la coagulación de la sangre y se desarrollará un trombo en el lugar de la ulceración de la placa.
- **Dilatación aneurismática:** las placas de ateroma pueden debilitar la pared vascular por destrucción de los tejidos elásticos y el músculo liso, que mantienen la integridad de la aorta normal. Bajo la influencia de la presión sanguínea, estas paredes vasculares debilitadas protruirán hacia fuera y formarán un aneurisma.

11. ¿Cómo causan infartos las placas de ateroma?

▪ **Oclusióntrombótica de las arterias:** los trombos que se forman sobre una placa de ateroma ulcerada pueden ocluir el vaso sanguíneo y, por tanto, interrumpir el flujo sanguíneo a través del mismo. Esto ocurre de forma típica en las arterias coronarias o cerebrales.

▪ **Tromboembolia:** los trombos formados sobre placas de ateroma aórticas ulceradas no son lo suficientemente grandes para interrumpir el flujo sanguíneo, por lo que dichos trombos no producen infartos. Sin embargo, se pueden desprender fragmentos de los trombos aórticos y formar émbolos, que pueden producir obstrucción de arterias periféricas menores.

▪ **Émbolos de colesterol:** los cristales de colesterol liberados hacia la circulación arterial durante la rotura de una placa de ateroma aórtica pueden producir una «lluvia» de émbolos pequeños y producir numerosos infartos microscópicos en varios tejidos distales a la placa de ateroma rota.

▪ **Liberación de tromboplastina:** la tromboplastina liberada de las placas de ateroma puede precipitar una coagulación intravascular y la formación de microtrombos múltiples. Esta coagulación diseminada (CID) «localizada» puede producir también infartos por la oclusión de arteriolas y capilares.

12. ¿Cuáles son los factores de riesgo para el desarrollo de la aterosclerosis?

Los factores de riesgo se pueden clasificar como mayores o menores. Los factores mayores se pueden subdividir en aquellos que son fijos (inevitables, o no modificables) y aquellos que pueden ser modificados.

- Los factores de riesgo fijos mayores comprenden: edad, sexo masculino, historia familiar de aterosclerosis y alteraciones genéticas del metabolismo de los lípidos.
- Los factores de riesgo mayores que se pueden modificar comprenden: hipertensión, hiperlipidemia, diabetes y tabaquismo.
- Los factores de riesgo menores (es decir, factores que contribuyen a la aterosclerosis pero no se ha demostrado que por sí mismos causen la enfermedad) son una dieta rica en grasas saturadas y carbohidratos, la obesidad, inactividad física, personalidad de tipo A y estrés.

Los factores de riesgo más importantes para la aterosclerosis son:

- Hipertensión.
- Tabaquismo.
- Herencia (hipercolesterolemia familiar).
- Endocrinos (diabetes, déficit estrogénico posmenopáusico e hipotiroidismo).
- Actividad física reducida (vida sedentaria).
- Obesidad.
- Sexo masculino.
- Edad.

13. ¿Cuál es la evidencia de que la hipertensión es un factor de riesgo mayor de la aterosclerosis?

- **Evidencia epidemiológica:** la hipertensión es el factor de riesgo más importante de aterosclerosis en las personas mayores de 45 años. Este tipo de pacientes tiene una incidencia 5 veces mayor de cardiopatía isquémica que los casos control normotensos ajustados por edad.
- **Ensayos terapéuticos:** el tratamiento de la hipertensión reduce el riesgo de aterosclerosis.

14. ¿Cuál es la evidencia de que la hiperlipidemia es un factor de riesgo mayor de la aterosclerosis?

- **Evidencia epidemiológica:** la hiperlipidemia y especialmente la hipercolesterolemia son los factores de riesgo más importantes en personas menores de 45 años. La hipercolesterolemia se asocia con el desarrollo acelerado de lesiones ateroscleróticas, que aparecen precozmente en la vida y son más marcadas que en las personas que tienen niveles sanguíneos normales de colesterol.
- **Estudios genéticos:** los trastornos genéticos que afectan a varios aspectos del metabolismo de los lípidos se asocian con aterosclerosis grave. Por ejemplo, en la hipercolesterolemia familiar, una enfermedad autosómica dominante, los homocigotos están mucho más afectados que los heterocigotos. Los homocigotos, que tienen concentraciones de colesterol sanguíneo en el rango de 600 a 1.000 mg/dl, muestran los primeros signos clínicos de aterosclerosis en la pubertad y, si no se tratan, morirán antes de alcanzar los 20 años. Los heterocigotos, que tienen niveles de colesterol que oscilan entre 250 y 500 mg/dl, desarrollan signos de aterosclerosis antes de los 40 años.
- **Estudios patológicos:** las placas de ateroma contienen grandes cantidades de colesterol, que presumiblemente juega un papel en la evolución de las lesiones arteriales.
- **Datos experimentales:** los animales que reciben una dieta rica en colesterol desarrollan aterosclerosis con mayor frecuencia que los alimentados con una dieta normal.
- **Datos terapéuticos:** el tratamiento de la hipercolesterolemia puede retrasar el desarrollo de las lesiones ateroscleróticas.

15. ¿Cómo contribuyen las distintas lipoproteínas a la hipercolesterolemia?

Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) son el principal determinante de la concentración de colesterol total.

16. ¿Qué son las lipoproteínas y cómo se clasifican?

Las lipoproteínas son partículas esféricas compuestas por apoproteínas, fosfolípidos, colesterol y ésteres de colesterol y triglicéridos. La concentración de colesterol en las diversas lipoproteínas varía, pero aproximadamente el 70% del colesterol sanguíneo total está contenido en las lipoproteínas de baja densidad (LDL).

Los tipos principales de lipoproteínas se pueden diferenciar por ultracentrifugación del plasma:

- Las lipoproteínas de alta densidad (HDL), que contienen menos del 25% del colesterol, sedimentan las primeras.
- Las LDL, que contienen el 70% del colesterol, forman una banda justo encima de las HDL.
- Las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), que contienen el 60% de los triglicéridos endógenos y el 25% del colesterol, forman una banda encima de las LDL.
- Los quilomicrones, que contienen el 90% de los triglicéridos de la dieta y el 10% del colesterol, son las partículas más grandes que flotan en la parte superior del plasma centrifugado.

17. Cite los hechos clave sobre las lipoproteínas.

▪ Los quilomicrones se forman en el intestino delgado. Su principal función es transportar los lípidos desde el tracto gastrointestinal. La enzima lipoproteína lipasa de las células endoteliales actúa sobre los quilomicrones, liberando algunos triglicéridos, que penetran en el tejido adiposo periférico y en los músculos. Los restos de los quilomicrones que transportan el colesterol y los triglicéridos restantes son captados por el hígado.

▪ Las VLDL secretadas por el hígado en la circulación transportan triglicéridos y colesterol desde el hígado hacia la periferia. La enzima lipoproteína lipasa actúa sobre las VLDL liberando triglicéridos que penetran en las células adiposas y otras células, dejando atrás lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), que son lipoproteínas de vida corta que se transforman en LDL.

▪ Las LDL son el principal vehículo de transporte del colesterol desde el hígado hasta las células periféricas. La LDL es retirada de la sangre por receptores presentes en la superficie de muchas células, como células musculares lisas, fibroblastos y células de la corteza suprarrenal. Los receptores de la LDL se expresan en la superficie de los hepatocitos y desempeñan un papel decisivo en retirar la LDL de la sangre y volver a insertarla en el metabolismo intermediario del hepatocito.

▪ Las HDL son sintetizadas por el hígado y el intestino delgado. Representan el reservorio principal de apoproteínas. Además de donar apoproteínas para la síntesis de otras lipoproteínas, las HDL son portadoras importantes de colesterol, transportándolo desde los tejidos periféricos hacia el hígado para su excreción por la bilis.

18. ¿Cuál es la diferencia entre lipoproteína «buena» y «mala»?

En lenguaje común, a la HDL se le llama lipoproteína buena y a la LDL se le llama lipoproteína mala. La LDL contiene aproximadamente el 70% del colesterol sanguíneo total. Una concentración alta de LDL se ha asociado con un riesgo aumentado de aterosclerosis, mientras que niveles altos de HDL reducen este riesgo. Las HDL movilizan el colesterol de la periferia y juegan un papel decisivo en su transporte al hígado para su excreción.

19. ¿Cómo se pueden elevar los niveles de HDL en la sangre?

El ejercicio y el alcohol en cantidad moderada elevan la HDL, mientras que el tabaco y la obesidad la descienden. El ejercicio también reduce los triglicéridos sanguíneos, probablemente por el aumento de la actividad de la lipoproteína lipasa.

20. ¿Cómo se clasifican las hiperlipoproteinemias?

Las hiperlipoproteinemias se clasifican en cinco grupos en función de los hallazgos de laboratorio. Cada grupo incluye hiperlipoproteinemias congénitas y adquiridas. Las más frecuentes entre estos cinco grupos son la hiperlipoproteinemia de tipo II, caracterizada por una concentraciónaumentada de LDL, y la hiperlipoproteinemia de tipo IV, caracterizada por una concentración aumentada de VLDL y baja HDL.

- **Hiperlipoproteinemia de tipo II:** se caracteriza por hipercolesterolemia marcada. Incluye varias enfermedades genéticas, como la hipercolesterolemia familiar, debida a la mutación del gen del receptor de la LDL y algunas enfermedades que pueden producir elevación de LDL y colesterol. Causas secundarias incluyen: dieta rica en colesterol, obstrucción del tracto biliar, síndrome nefrótico e hipotiroidismo. La hiperlipoproteinemia de tipo II es un factor de riesgo muy importante de cardiopatía coronaria.
- **Hiperlipoproteinemia de tipo IV:** es la forma más frecuente de hiperlipidemia, caracterizada por hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia moderada. Incluye varios trastornos genéticos del metabolismo de los lípidos, pero con mayor frecuencia es secundaria a otro trastorno. Causas secundarias incluyen: alcoholismo, diabetes, esteroides exógenos y endógenos, anticonceptivos orales, embarazo y estrés en general. Representa un riesgo moderado para la cardiopatía coronaria.

21. ¿Cómo promueve la aterosclerosis la hipertensión arterial?

La evidencia epidemiológica indica que la hipertensión promueve el desarrollo de la aterosclerosis, pero no se comprende el mecanismo exacto de este efecto. En animales de experimentación, la hipertensión promueve la formación de células musculares lisas y la infiltración de lípidos en la pared vascular. También puede causar lesión de la célula endotelial. Las células endoteliales lesionadas pueden ser más permeables a los lípidos. Al mismo tiempo, también pueden perder su capacidad de controlar la proliferación de las células musculares lisas tras la lesión de la pared vascular.

Se debe tener en consideración que la hipertensión afecta también a los vasos sanguíneos más pequeños y a las arteriolas. Incluso la hipertensión pulmonar se acompaña de la aparición de estrías lipídicas en las arterias pulmonares. En circunstancias normales, la arteria pulmonar no se afecta por la aterosclerosis, en parte debido a la baja presión sanguínea dentro de este vaso.

22. Además de las lipoproteínas, ¿hay algunos otros hallazgos de laboratorio que puedan predecir el desarrollo de la aterosclerosis y algunas de sus complicaciones fundamentales?

Los estudios clínicos han identificado varios hallazgos de laboratorio que son anómalos en las personas que sufren de cardiopatía coronaria y otras complicaciones de la aterosclerosis avanzada. Estas pruebas analíticas se pueden utilizar como predictivas de la enfermedad coronaria. Las pruebas más prometedoras en estudio son aquellas que miden niveles sanguíneos de:

- Proteína C reactiva.
- Homocisteína.
- Lipoproteína Lp(a).
- Inhibidor del activador del plasminógeno-1.
- Apolipoproteína E.

23. ¿Cuáles son las teorías más generalizadas de la aterosclerosis?

La aterosclerosis es una enfermedad de causa multifactorial y su patogenia no se comprende del todo. No hay ninguna teoría que explique completamente la patogenia de esta enfermedad. Las hipótesis más importantes son las siguientes:

- **Hipótesis de la infiltración:** esta hipótesis tiene en cuenta el hecho de que la hipercolesterolemia juega un papel principal en la aterogénesis. Postula que la infiltración de lípidos desde la sangre representa el acontecimiento primario, que en última instancia lleva a la aterosclerosis.
- **Hipótesis hemodinámica:** esta hipótesis se basa en el hecho de que la hipertensión juega un papel importante en la aterogénesis. El estrés hemodinámico puede causar lesión endotelial y también promover la proliferación de células musculares lisas en la íntima lesionada. La hipertensión también fomenta la infiltración de lípidos.
- **Hipótesis de la coagulopatía:** esta hipótesis postula que las anomalías en la coagulación y la adhesión de las plaquetas al endotelio inician cambios que a la larga llevarán a la formación de placas de ateroma. En realidad, las plaquetas adheridas al endotelio liberan varios factores potencialmente lesivos, incluido el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), que estimula la proliferación de células musculares lisas. La toma preventiva de aspirina, un fármaco que bloquea la adhesión de las plaquetas al endotelio, puede impedir el desarrollo de la aterosclerosis.
- **Hipótesis de la proliferación monoclonal:** los biólogos celulares han descubierto que las masas de células de la íntima consisten en células musculares lisas que son monoclonales (es decir, todas derivadas de los mismos precursores). En este sentido, estas lesiones se parecen a los tumores. Puede imaginarse que las placas de ateroma y los tumores tengan la misma patogenia y sean causados por los mismos factores promotores de crecimiento. Es bien sabido que los factores de crecimiento, como el PDGF y el factor de crecimiento fibroblástico básico, tienen propiedades equivalentes a los oncogenes celulares y virales, pero no hay evidencia suficiente de que la aterosclerosis sea una enfermedad neoplásica.
- **Hipótesis de la respuesta a la lesión/agresión:** esta hipótesis es la explicación más generalizada de la aterogénesis.

24. ¿Cómo explica la ciencia la patogenia de la aterosclerosis según la hipótesis de la respuesta a la lesión?

Según esta hipótesis, las lesiones ateroscleróticas pasan por varias fases distintas (fig. 7-1):

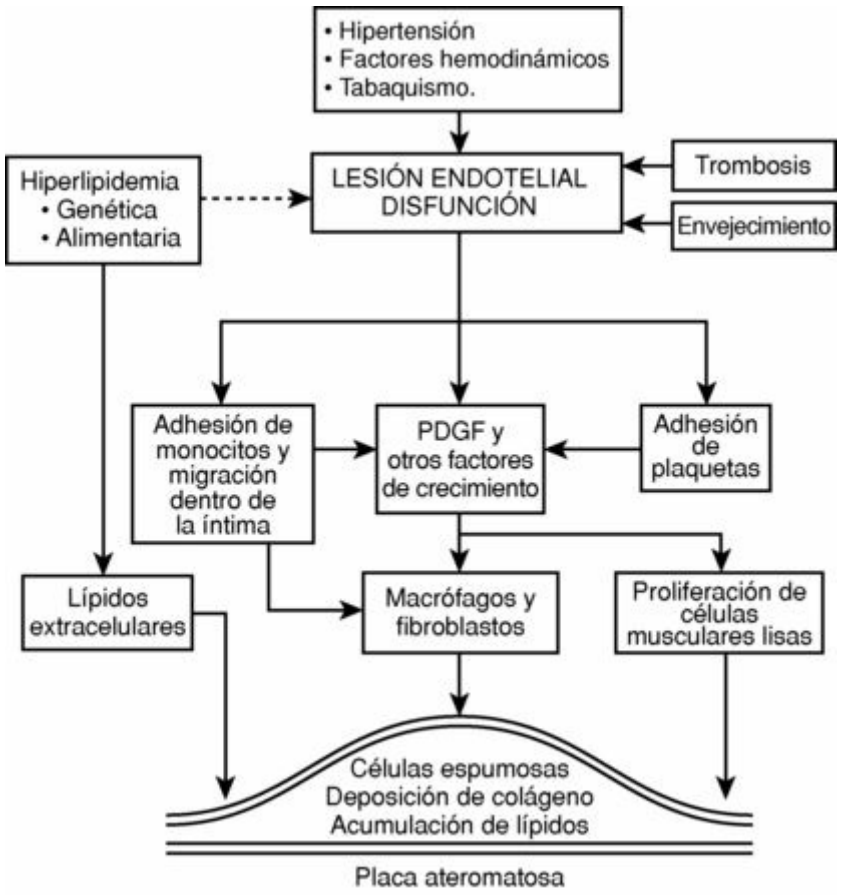


Figura 7-1. Patogenia de la aterosclerosis. *PDGF,* Factor de crecimiento derivado de las plaquetas.
(De Damjanov I: *Pathology for the Health Professions,* 3.ª ed. St. Louis, Saunders, 2006, pág. 146.)

▪ La lesión endotelial puede ser provocada por influencias mecánicas, metabólicas y otras agresiones o circunstancias adversas.

▪ La disfunción endotelial o la muerte se deben a la lesión inicial. Las células endoteliales disfuncionales son presumiblemente más permeables a los lípidos y otros metabolitos, y han perdido su capacidad de controlar el crecimiento de las células musculares lisas o interactuar con los macrófagos. A continuación puede suceder que haya una infiltración de lípidos y una invasión de la pared vascular por macrófagos.

▪ Las plaquetas se acumulan y adhieren a la pared vascular: las plaquetas desgranulan, liberando factores de crecimiento y factores de permeabilidad; también ayudan a reclutar macrófagos hacia la zona de la lesión vascular.

▪ La proliferación de células musculares lisas ocasiona su crecimiento hacia dentro en la íntima.

▪ Oxidación de los lípidos depositados en el estroma: los macrófagos, que liberan radicales libres de oxígeno reactivos, desempeñan un papel importante en este proceso.

▪ La captación de lípidos oxidados por el citoplasma de los macrófagos y células musculares lisas ocasiona la formación de células espumosas.

▪ Las células espumosas mueren y liberan detritos celulares, enzimas y lípidos, que forman el centro (o «core») semilíquido de las placas de ateroma.

▪ Las células musculares lisas cambian su fenotipo y se convierten en células productoras de colágeno, que forman la cápsula de la placa de ateroma.

25. ¿Cuáles son las principales manifestaciones clínicas de la aterosclerosis?

▪ **Aorta: la pérdida de elasticidad contribuye a la hipertensión.** Los aneurismas se desarrollan de forma más prominente en la aorta abdominal. Los trombos sobre placas de ateroma ulceradas sirven como una causa de tromboembolismo. Los émbolos de colesterol se producen por las placas de ateroma rotas.

▪ **Arterias coronarias: el estrechamiento progresivo causa cardiopatía isquémica.** La oclusión súbita por trombos sobre una placa de ateroma ulcerada produce infarto.

▪ **Arterias carótidas: su estrechamiento causa isquemia cerebral.** Los trombos y las lesiones ulceradas dan origen a infartos cerebrales y oculares.

▪ **Arterias cerebrales: ictus resultante de infartos cerebrales.** El ataque isquémico transitorio y la demencia multiinfarto se deben a la aterosclerosis lentamente progresiva que afecta a más de un vaso.

▪ **Arterias intestinales principales: la enteritis isquémica se debe al estrechamiento progresivo.** La obstrucción aguda produce infartos intestinales masivos.

▪ **Estenosis de la arteria renal.** La isquemia renal se asocia con función renal reducida, hipersecreción de renina e hipertensión.

▪ **Arterias ilíacas, femorales y poplíteas.** Produce claudicación intermitente o gangrena isquémica.

Hipertensión

26. ¿Cómo se define la hipertensión arterial?

La hipertensión se define clínicamente como la elevación de la presión sistólica por encima de 140 mmHg y/o de la presión diastólica por encima de 90 mmHg.

27. ¿Cuáles son los determinantes de la presión sanguínea?

La presión sanguínea depende del gasto cardíaco y de las resistencias periféricas. La presión sanguínea puede deberse al aumento del gasto cardíaco o de las resistencias vasculares periféricas:

- **Factores que aumentan el gasto cardíaco:** frecuencia cardíaca aumentada (hipertiroidismo), retención de agua y sodio.
- **Factores que aumentan las resistencias periféricas:** efecto alfa-adrenérgico neural en las arteriolas; catecolaminas, angiotensina II, aldosterona y factor natriurético auricular.

28. ¿Cuál es la diferencia entre hipertensión primaria y secundaria?

La causa de la hipertensión primaria (también conocida como hipertensión idiopática o esencial) es desconocida. Representa el 95% de todos los casos de hipertensión. La hipertensión secundaria puede estar relacionada con una enfermedad subyacente. En la mayoría de los casos, la hipertensión secundaria está relacionada con enfermedades de los riñones, glándulas endocrinas, trastornos neurales y enfermedades de la aorta.

Para recordar las causas de la hipertensión secundaria, sirve de ayuda la regla mnemotécnica *renal:*

- **R**enal.
- **E**ndocrina (hiperfunción cortical adrenal, feocromocitoma e hipertiroidismo).
- **N**eurológica (hipertensión intracraneal causada por tumores cerebrales y encefalitis).
- **A**órtica (rigidez aterosclerótica de la aorta y coartación).
- **L**ábil (psicógena, relacionada con el estrés y postoperatoria).

Puntos Clave: Hipertensión ☑

1. La hipertensión puede ser clasificada como primaria (95%) y como secundaria.
2. La hipertensión primaria es una enfermedad de causa multifactorial y de patogenia desconocida.
3. La hipertensión secundaria suele ser una complicación de las enfermedades renales.

29. ¿Cuál es la patogenia de la hipertensión causada por isquemia renal?

La hipoperfusión renal (p. ej., estenosis de la arteria renal) estimula la liberación de renina por las células yuxtaglomerulares. La renina actúa sobre el angiotensinógeno, que es transformado en angiotensina I y a continuación en angiotensina II. Este compuesto estrecha las arteriolas, aumentando las resistencias periféricas. Al mismo tiempo, estimula la liberación de aldosterona de la corteza adrenal. La aldosterona estimula la retención de sodio y agua, aumentando el gasto cardíaco. La hipertensión está, de este modo, causada en parte por el aumento de las resistencias periféricas y en parte por el aumento del gasto cardíaco.

30. ¿Cuáles son las complicaciones de la hipertensión?

Los órganos afectados con más frecuencia son el corazón, la aorta, el cerebro, los ojos y los riñones:

- Hipertrofia del ventrículo izquierdo y cardiopatía hipertensiva.
- Disección aórtica y aneurismas.
- Hemorragia cerebral hipertensiva (ictus).
- Rotura de un aneurisma cerebral en «baya» con hemorragia subaracnoidea.
- Encefalopatía hipertensiva con cefaleas y disfunción cerebral leve.
- Retinopatía hipertensiva.
- Nefropatía hipertensiva.

Las complicaciones más importantes de la hipertensión son:

- Hipertrofia cardíaca.
- Cambios oculares (retinopatía).
- Disección aórtica y aneurismas.
- Nefropatía.
- Hemorragia talámica (ictus).

Vasculitis

31. ¿Qué es la vasculitis?

La vasculitis (también conocida como angitis) es una inflamación de los vasos (fig. 7-2). Puede clasificarse según:

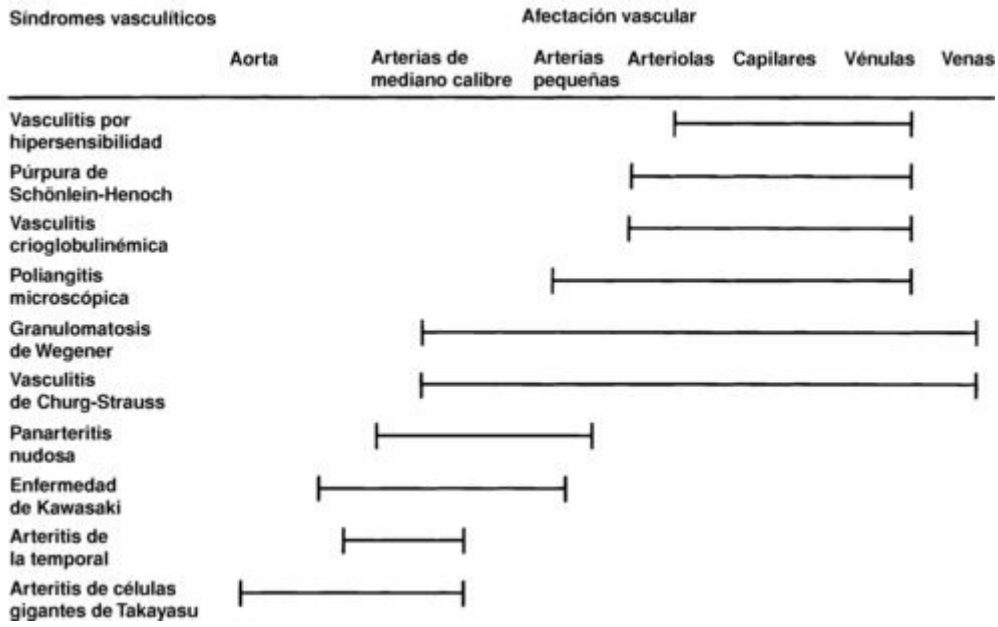


Figura 7-2. Porciones del sistema vascular afectado por distintas vasculitis.

- **Etiología y patogenia:** como infecciosa, inmunológica e inducida por radiación.
- **Localización anatómica afectada:** como aortitis, arteritis, capilaritis, venulitis o flebitis.
- **Distribución:** como localizada o sistémica.
- **Duración:** como aguda o crónica.

32. ¿Qué enfermedades infecciosas producen vasculitis?

▪ **Sepsis bacteriana:** las bacterias que circulan en la sangre pueden invadir el endotelio, especialmente si el vaso sanguíneo está lesionado o isquémico por un trombo infectado. Una infección tal puede propagarse por el tejido infartado, lo que conduce a la formación de un absceso. La infección bacteriana que atraviesa la pared de una arteria puede llevar a la formación de un seudoaneurisma, también conocido como aneurisma micótico. A diferencia de un aneurisma verdadero, que corresponde a una porción dilatada del vaso delimitada por una pared arterial adelgazada, la cavidad de un seudoaneurisma representa una cavidad periarterial (un absceso) formada por la lisis del tejido por las enzimas bacterianas.

▪ **Tromboflebitis bacteriana:** las bacterias en un trombo venoso infectado pueden invadir la pared de la vena y producir inflamación. Debido a que las venas tienen una pared fina, dichas infecciones pueden extenderse con facilidad a los tejidos blandos adyacentes. Asímismo, una infección de tejidos blandos puede propagarse a la pared de la vena y producir trombosis.

▪ **Infecciones porrickettsias:** la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, como su nombre indica, se caracteriza por púrpura generalizada. *Rickettsia rickettsii,* la causa de esta enfermedad, tiende a invadir las células endoteliales, causando vasculitis y rompiendo vasos sanguíneos pequeños. El sangrado puntiforme en la piel y en muchos órganos internos se debe a lesiones de vaso pequeño causadas por el patógeno. Otras infecciones por rickettsias producen vasculitis similares y a menudo se presentan con púrpura.

▪ **Sífilis:** la infección por *Treponema pallidum* se acompaña típicamente de inflamación crónica de los vasos sanguíneos pequeños. En la sífilis terciaria hay infiltrados de linfocitos y células plasmáticas que rodean los vasa vasorum de la aorta produciendo aneurismas aórticos. Los infiltrados perivasculares de células plasmáticas y linfocitos en las meninges causan tabes dorsal y la paresia sifilítica del demente.

▪ **Vasculitis fúngica:** las infecciones fúngicas profundas, especialmente las causadas por especies de *Aspergillus* y *Rhizopus,* con frecuencia se complican por una invasión de los vasos sanguíneos por hongos. La invasión de los vasos sanguíneos se acompaña de trombosis e infarto subsiguiente del tejido perfundido por ese vaso sanguíneo.

Puntos Clave: Vasculitis ✓

1. La vasculitis puede tener muchas causas, pero suele estar mediada inmunológicamente.

2. La clasificación clinicopatológica de las vasculitis se basa en primer lugar en la distribución anatómica de las lesiones y el tipo y tamaño de los vasos afectados.

33. ¿Cuál es la patogenia de la vasculitis mediada inmunológicamente?

▪ **Formación de complejos inmunitarios locales en la pared del vaso:** los complejos inmunitarios se forman en los vasos en el curso de la panarteritis nudosa. Esta enfermedad es un equivalente clínico del fenómeno de Arthus experimental, el cual es inducido al inyectar el antígeno en el espacio perivascular de un animal inmunizado. El antígeno que se difunde hacia la pared vascular se encuentra con el anticuerpo que entra en la pared del vaso desde la circulación. La unión del antígeno y el anticuerpo en la pared vascular forma complejos inmunitarios que activan el sistema del complemento. El complemento activado forma fragmentos quimiotácticos que atraen neutrófilos, produciendo por tanto una inflamación en la pared vascular.

▪ **Deposición de complejos inmunitarios circulantes en la pared vascular:** los complejos inmunitarios circulantes en la sangre de pacientes que padecen lupus eritematoso sistémico (LES) se pueden depositar en la pared de los vasos sanguíneos pequeños. Estos depósitos activan el complemento, atraen leucocitos e inician la vasculitis.

▪ **Deposición de crioglobulinas:** el ARN viral hallado en la sangre de pacientes infectados con el virus de la hepatitis C forma complejos con la inmunoglobulina G, que precipita en frío y, por tanto, se le denomina crioglobulina. Los depósitos de crioglobulina se acompañan de lesiones de los vasos sanguíneos pequeños y de púrpura.

34. ¿Cuál es la vasculitis aguda mediada inmunológicamente más frecuente?

La vasculitis por hipersensibilidad, una reacción alérgica a fármacos y otros antígenos exógenos no identificados, es la forma más común de vasculitis aguda inmunológica. Se supone que algunos fármacos pueden actuar como haptenos y ligarse a una proteína endógena. De este modo, el hapteno provoca una reacción inmunitaria. Anticuerpos específicos reaccionan con la proteína que transporta el hapteno y forman complejos inmunitarios que típicamente se depositan en la pared de las vénulas. La vasculitis es más prominente en la piel y al ocasionar rotura de los vasos pequeños produce púrpura. Histológicamente, los vasos están infiltrados por neutrófilos y rodeados por hematíes extravasados en los tejidos a los que llegaron través de la pared vascular dañada (vasculitis leucocitoclástica).

35. ¿Cómo producen vasculitis los autoanticuerpos citoplasmáticos antineutrófilo (ANCA)?

En varias enfermedades autoinmunitarias, como la panarteritis microscópica o granulomatosis de Wegener se encuentran anticuerpos que reaccionan con componentes citoplásmicos de los neutrófilos. Aunque estos anticuerpos (ANCA) son útiles en el diagnóstico de estas enfermedades, no se conoce cómo dañan los vasos sanguíneos. Se supone que los anticuerpos se unen a componentes citoplásmicos de los neutrófilos in vivo. La lesión vascular se debe presumiblemente a la liberación de enzimas de los neutrófilos activados.

36. ¿Cuál es la diferencia entre ANCA circulantes y ANCA perinucleares?

Los ANCA circulantes (ANCAc) son anticuerpos que en una prueba con el microscopio de inmunofluorescencia indirecta reaccionan de forma difusa con el citoplasma de los neutrófilos residentes. El antígeno causante de la producción de estos anticuerpos se ha identificado como proteinasa 3 (PR3), un componente de los gránulos citoplásmicos en los neutrófilos. Los ANCAc se encuentran en pacientes afectados por granulomatosis de Wegener.

Los ANCA perinucleares (ANCAp) son anticuerpos que se unen al citoplasma de los neutrófilos con un patrón perinuclear. Estos anticuerpos reaccionan con la mieloperoxidasa. Se ven típicamente en pacientes con poliangitis microscópica y síndrome de Churg-Strauss.

37. ¿Cuáles son las manifestaciones típicas de la arteritis de la temporal (o de células gigantes)?

▪ Es la forma más frecuente de vasculitis crónica.

▪ Enfermedad del anciano: es infrecuente antes de los 50 años.

▪ Arteritis granulomatosa con células gigantes que afecta a segmentos cortos de arterias de la cabeza, con más frecuencia afecta a las arterias temporales, pero también a las arterias oftálmicas o vertebrales.

▪ Es típica la nodularidad palpable de las arterias temporales tortuosas.

▪ Los síntomas incluyen dolor de cabeza, síntomas visuales y síntomas constitucionales, como fiebre, cansancio y pérdida de peso.

▪ El diagnóstico preciso requiere la biopsia del vaso sanguíneo afectado.

▪ Debido a la naturaleza segmentaria de la inflamación, la biopsia es negativa en el 30% de los casos.

38. ¿Cuáles son las características típicas de la arteritis de Takayasu?

▪ También conocida como aortitis de células gigantes o «enfermedad sin pulso».

▪ Suele afectar a mujeres adultas jóvenes (<40 años) de ascendencia de asiática oriental.

▪ Afecta al arco aórtico (30%) y sus ramas, pero también a otras partes de la aorta e incluso a la arteria pulmonar; los vasos afectados tienen la pared engrosada y la luz reducida.

▪ Histológicamente se presenta como una arteritis granulomatosa de células gigantes, similar a la arteritis de la temporal.

▪ Síntomas de isquemia: síntomas visuales y neurológicos y ausencia de pulso.

▪ Puede haber hipertensión pulmonar por la afectación de la arteria pulmonar.

▪ Clínicamente el curso puede ser variable: con deterioro rápido, en 1 o 2 años, o curso lentamente progresivo.

39. ¿Cuáles son las características típicas de la panarteritis nudosa?

▪ Es una vasculitis sistémica crónica que afecta a arterias pequeñas y medianas.

▪ De etiología desconocida en la mayoría de los casos: el 30% presenta hepatitis crónica por virus B.

▪ Puede afectar a cualquier arteria, pero principalmente a las arterias renales.

▪ Con datos negativos importantes: no afecta a las arterias pulmonares y no produce glomerulonefritis.

▪ Inflamación segmentaria de la pared arterial con necrosis fibrinoide, similar al fenómeno de Arthus experimental.

▪ La inflamación perivascular ocasiona nodularidad (de ahí su nombre).

▪ Microaneurismas, que se ven por angiografía en el 50% de los casos.

▪ La trombosis intraluminal puede producir infartos.

▪ Hipertensión arterial frecuente si los riñones están afectados.

▪ Característica clásica: todas las fases de la inflamación y la curación están presentes al mismo tiempo en varios vasos sanguíneos, lo cual refleja la naturaleza fluctuante de la enfermedad.

▪ Buena respuesta a los corticoides o la ciclofosfamida.

40. ¿Qué es la enfermedad de Kawasaki?

- También conocida como síndrome mucocutáneo linfonodular.
- Afecta predominantemente a niños menores de 4 años.
- Arteritis que afecta a arterias grandes, medianas y más pequeñas, asociada con ulceraciones mucosas, exantema e hipertrofia de los ganglios linfáticos.
- Puede afectar a las arterias coronarias (20%) y producir aneurismas.
- La enfermedad cursa con inflamación transmural que puede ser leve o grave.
- Curso autolimitado en la mayoría de los casos; un 20% tiene complicaciones cardiovasculares; el 1% muere.

41. ¿Cuál es la diferencia entre panarteritis nudosa clásica y panarteritis microscópica?

Ambas enfermedades afectan a arterias de mediano y pequeño tamaño. En la panarteritis microscópica, la inflamación afecta no sólo a las arterias medianas y pequeñas, sino también a los vasos más pequeños y a los glomérulos. Todas las lesiones están en la misma fase de la inflamación. Además, la mayoría de los pacientes tienen ANCAp. Sin embargo, los vasos sanguíneos afectados no contienen depósitos de inmunoglobulinas.

42. ¿Qué es el síndrome de Churg-Strauss?

- También conocido como granulomatosis o angitis alérgica.
- Angitis que afecta a arterias medianas y pequeñas (como en la panarteritis nudosa) y pequeños vasos y glomérulos (como en la panangitis microscópica).
- Asociada con asma, rinitis y eosinofilia.
- Se encuentran ANCAp en el 70% de los casos.

43. ¿Qué es la granulomatosis de Wegener?

- Arteritis necrosante que afecta al tracto respiratorio y a los riñones.
- Ulceración de la mucosa respiratoria, nasofaringe y sinusitis.
- Lesiones pulmonares necrosantes («necrosis geográfica» de contorno irregular).
- Glomerulonefritis necrosante con formación de medias lunas.
- ANCAc presentes en el 70% de los casos.
- El fracaso renal se produce con rapidez en pacientes no tratados.
- Responde bien a la ciclofosfamida.

44. ¿Qué es la enfermedad de Buerger?

- También conocida como tromboangitis obliterante.
- Afecta predominantemente a varones jóvenes (20-35 años) y fumadores.
- Más frecuente en varones de origen judío, japonés e indio.
- Afecta a las arterias medianas y pequeñas de las extremidades.
- Infiltrados inflamatorios agudos y crónicos en las paredes vasculares acompañados por la formación de trombos, que contienen microabscesos.
- La inflamación se extiende a través de la pared del vaso a las venas y nervios adyacentes.
- Dejar de fumar puede detener la progresión de la enfermedad, pero en otros casos se deben amputar las extremidades infartadas.

45. ¿Cuál es la diferencia entre la enfermedad de Raynaud y el fenómeno de Raynaud?

La enfermedad de Raynaud es una vasculopatía funcional de etiología desconocida. Se caracteriza por vasoconstricción súbita de las arterias periféricas de las extremidades y zonas acras, como las orejas o la nariz. La causa de la hiperreactividad inusual de las células musculares lisas de las arterias pequeñas y arteriolas es desconocida, pero no guarda relación con ningún cambio patológico visible en la pared del vaso. El fenómeno de Raynaud se utiliza para describir los mismos síntomas en una persona que tenga una enfermedad arterial subyacente, como aterosclerosis, LES, esclerodermia o enfermedad de Buerger.

Aneurismas

46. ¿Qué son los aneurismas?

Un aneurisma es una dilatación localizada de una arteria, pero pueden formarse aneurismas en los ventrículos del corazón. A las dilataciones de las venas se les llama varicosidades más que aneurismas.

47. ¿Cuál es la diferencia entre un aneurisma verdadero y un seudoaneurisma?

Loa aneurismas tienen una pared formada de forma típica por un segmento patológicamente alterado del vaso afectado. Los seudoaneurismas son hematomas cavitados o abscesos formados por una rotura de la pared de la arteria. La luz del seudoaneurisma comunica con la luz de la arteria a través de un defecto en la pared vascular. Con el tiempo se puede formar una cápsula fibrosa, que delimita la luz del seudoaneurisma de los tejidos blandos adyacentes. Esta cápsula representa una parte de un hematoma organizado o la cápsula de un absceso.

48. ¿Cómo se clasifican los aneurismas morfológicamente?

Los aneurismas (fig. 7-3) se pueden clasificar de forma descriptiva como:

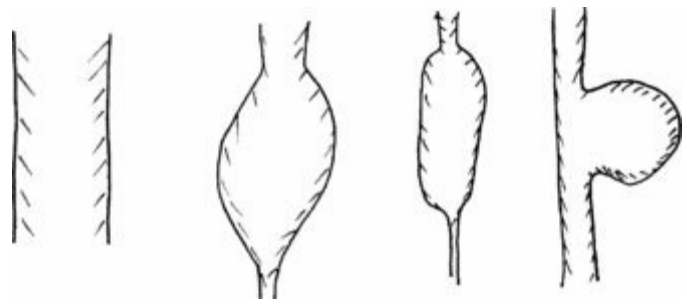


Figura 7-3. Aneurismas. *De izquierda a derecha:* arteria normal, aneurisma fusiforme, aneurisma cilíndrico y aneurisma sacular. El aneurisma «en baya» (no mostrado) es un aneurisma sacular pequeño que se encuentra típicamente en las arterias del polígono de Willis en la base del cerebro.

- Aneurismas fusiformes (dilatación simétrica en forma de huso).
- Cilindroide o tubular (dilatación prolongada en forma de un cilindro).
- Aneurisma sacular (en forma de saco que protruye en un lado de la arteria).
- Aneurisma en «baya» (aneurismas saculares pequeños, del tamaño de una baya).

Puntos Clave: Aneurismas ☑

1. Las dilataciones de las arterias se denominan aneurismas y las dilataciones de las venas, varices.
2. Los aneurismas se pueden clasificar morfológicamente, según su forma, o según sus causas.

49. ¿Cómo se clasifican los aneurismas etiológicamente?

- Aneurismas congénitos (p. ej., aneurismas en «baya» cerebrales en el polígono de Willis).
- Aneurismas ateroscleróticos.
- Aneurismas sifilíticos.
- Aneurismas mediados inmunológicamente (p. ej., en la panarteritis nudosa).

50. ¿Dónde se localizan la mayoría de los aneurismas ateroscleróticos?

Los aneurismas ateroscleróticos se suelen dar en la aorta abdominal.

51. ¿Dónde se localizan la mayoría de los aneurismas sifilíticos?

La mayoría de los aneurismas sifilíticos afectan a la aorta ascendente y su arco.

52. ¿Qué es la disección aórtica?

La disección aórtica, antes llamada aneurisma aórtico disecante, se debe a la separación brusca de las capas de la pared aórtica debido a la entrada de sangre entre ellas. Sucede por un desgarro en la íntima que permite que la sangre penetre en la pared del vaso y produzca un hematoma intramural, disecante entre la íntima y la media o la media y la adventicia, o a través de las capas de la media.

53. ¿Cuáles son las causas frecuentes de la disección aórtica?

▪ La disección aórtica suele producirse en personas mayores con aterosclerosis.

▪ La hipertensión arterial es un factor de riesgo importante; probablemente juega un papel crucial en impulsar la sangre a través de un defecto de la íntima entre las capas de la pared vascular.

▪ En las personas que no tienen aterosclerosis, la aorta por lo general muestra necrosis quística de la media. Esta enfermedad se caracteriza por la fragmentación de fibras elásticas y un acúmulo de mucopolisacáridos ácidos en la media. No se comprende del todo la naturaleza de esta enfermedad degenerativa. Se ven cambios degenerativos similares en la aorta de pacientes con enfermedad de Marfan y otras enfermedades basadas en la mutación de genes que codifican proteínas de la matriz intercelular, como el síndrome de Ehlers-Danlos o la osteogénesis imperfecta.

54. ¿Cuál es la evolución de la disección aórtica?

La disección aórtica se acompaña de mortalidad alta. El defecto en la pared vascular puede llevar al sangrado fatal en el espacio retroperitoneal o las cavidades abdominal y torácica. La disección de la porción intrapericárdica de la aorta ascendente puede producir taponamiento cardíaco.

55. ¿Cuál es la diferencia entre los aneurismas y las varices?

Los aneurismas se producen en las arterias, mientras que las varices (el singular en latín es *varix*) son dilataciones de las venas causadas por el estancamiento prolongado de la sangre. Las varices clínicamente importantes son:

- Venas de las piernas varicosas, típicas de las personas que pasan mucho tiempo de pie.
- Varices del esófago, típicas de la hipertensión portal que acompaña a la cirrosis hepática.
- Hemorroides, que representan las varices del plexo hemorroidal interno o externo del recto.
- Varicocele, que representa las varicosidades del plexo pampiniforme del escroto.

Tumores

56. ¿Cuál es el tumor vascular benigno más frecuente?

El hemangioma, el tumor vascular más frecuente, es uno de los tumores más comunes del cuerpo humano. Los hemangiomas se suelen ver en la piel, pero pueden aparecer también en cualquier órgano interno. Histológicamente, hay varios subtipos (p. ej., hemangioma capilar y hemangioma cavernoso). Los hemangiomas tienen una importancia clínica limitada, excepto aquéllos localizados en un órgano vital como el cerebro. Dichas lesiones pueden sangrar y producir problemas neurológicos. Los hemangiomas congénitos pueden ser de gran tamaño y producir desfiguración considerable de la cara u otras partes del cuerpo.

57. ¿Cuál es el tumor vascular maligno más importante?

El angiosarcoma es el tumor vascular maligno más importante; se suele dar en tejidos blandos, pero puede afectar a los huesos, órganos internos y esencialmente a cualquier parte del cuerpo. Estos tumores se componen de células endoteliales malignas que forman canales anastomosados irregulares o nidos sólidos. El pronóstico depende del tamaño de la lesión y la extensión en el momento de la intervención.

58. ¿Qué es el sarcoma de Kaposi?

El sarcoma de Kaposi es un tumor vascular que se presenta típicamente en forma de placas y nódulos cutáneos rojizos oscuros y violáceos. También puede afectar a los órganos internos. Está causado por el virus herpes tipo 8. Anteriormente era considerado un sarcoma de bajo grado infrecuente que afectaba a las extremidades de ancianos de ascendencia mediterránea y de Europa del Este. Sin embargo, con la propagación de la infección del virus de la inmunodeficiencia humana, el sarcoma de Kaposi se ha vuelto epidémico; afecta en particular a varones homosexuales que entablan relaciones sexuales anogenitales.

Puntos Clave: Tumores Vasculares ☑

1. Los tumores benignos de los vasos sanguíneos (hemangiomas) son frecuentes, mientras que los tumores malignos (angiosarcomas) son infrecuentes.
2. El sarcoma de Kaposi, un tumor maligno relacionado con la infección por el virus herpes tipo 8, se da en un porcentaje elevado en varones homosexuales con SIDA.

59. ¿Cuáles son las cuatro formas clinicopatológicas de sarcoma de Kaposi?

▪ **Forma esporádica clásica:** se presenta como lesiones hemorrágicas recurrentes, localmente invasivas, en las piernas de varones ancianos. Se puede asociar con alguna otra enfermedad maligna interna.

▪ **Forma epidémica asociada al síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA):** afecta a varones homosexuales que sufren de SIDA. Afecta a la piel, ganglios linfáticos y órganos internos, en particular al tracto gastrointestinal.

▪ **Sarcoma de Kaposi postrasplante:** estos tumores se presentan desde unos pocos meses a muchos años después del trasplante de órganos sólidos. Los tumores se pueden localizar en la piel o afectar también a órganos internos.

▪ **Sarcoma de Kaposi africano endémico:** este tumor afecta a niños en áreas del África subsahariana. Se presenta con adenopatías rápidamente progresivas y curso desfavorable.

Páginas En Internet

1. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed
2. http://www-medlib.med.utah.edu/WebPath/webpath.html#MENU
3. http://www.americanheart.org
4. http://vasculitis.med.jhu.edu/typesof/polyarteritis.html

Bibliografía

1. Alberts, W.M., Pulmonary manifestations of the Churg–Strauss syndrome and related idiopathic small vessel vasculitis syndromes, *Curr Opin Pulm Med* **13** (2007) 445–450.
2. Erickson, V.R.; Hwang, P.H., Wegener's granulomatosis: current trends in diagnosis and management, *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* **15** (2007) 170–176.
3. Ferrari, A.U.; Radaelli, A.; Centola, M., Invited review: aging and the cardiovascular system, *J Appl Physiol* **95** (2003) 2591–2597.
4. Jennette, J.C.; Falk, R.J., Nosology of primary vasculitis, *Curr Opin Rheumatol* **19** (2007) 10–16.
5. Jennette, J.C.; Falk, R.J., The role of pathology in the diagnosis of systemic vasculitis, *Clin Exp Rheumatol* **25** (1 Suppl 44) (2007) S52–46.
6. Lucas, A.D.; Greaves, D.R., Atherosclerosis: role of chemokines and macrophages, *Expert Rev Mol Med* **3** (2001) 1–18.
7. Ross, R., Rous–Whipple award lecture. Atherosclerosis. A defense mechanism gone awry, *Am J Pathol* **143** (1993) 987–1002.

8. Sinclair, D.; Stevens, J.M., Role of antineutrophil cytoplasmic antibodies and glomerular basement membrane antibodies in the diagnosis and monitoring of systemic vasculitides, *Ann Clin Biochem* **44** (2007) 432–442.
9. Widlansky, M.E.; Gokce, N.; Keaney Jr, J.F.; Vita, J.A., The clinical implications of endothelial dysfunction, *J Am Coll Cardiol* **42** (2003) 1149–1160.

Capítulo 8. El Corazón

Ivan Damjanov, MD, PhD

1. ¿Cuáles son las principales cardiopatías?

- Cardiopatía isquémica (coronaria).
- Cardiopatías valvulares (p. ej., endocarditis y cardiopatía reumática).
- Enfermedades del miocardio (miocarditis y miocardiopatía).
- Enfermedades del pericardio.
- Malformaciones cardíacas congénitas.
- Neoplasias.

2. Defina la insuficiencia cardíaca.

La insuficiencia cardíaca es un proceso en el cual el corazón no consigue satisfacer las necesidades funcionales del cuerpo. Puede aparecer de forma súbita (aguda) o crónica. Induce una serie de respuestas hemodinámicas, neurales, hormonales y renales y se clasifica a nivel clínico como compensada o descompensada.

En términos generales las enfermedades que provocan insuficiencia cardíaca se pueden clasificar en dos grandes grupos:

- **Enfermedades cardíacas:** en este grupo se incluyen todas las cardiopatías primarias y secundarias, como la cardiopatía coronaria, la endocarditis y las miocardiopatías.
- **Causas extracardíacas de insuficiencia cardíaca:** a su vez se subclasifican según su origen:
  - Sobrecarga de presión (p. ej., hipertensión).
  - Sobrecarga de volumen (p. ej., hipervolemia por la retención de sodio y agua).
  - Aumento de la demanda (p. ej., aumento del metabolismo en el hipertiroidismo).

3. ¿Cuáles son las causas cardíacas más frecuentes de insuficiencia cardíaca?

▪ **Fallo de la bomba:** en este grupo se incluyen numerosos procesos patológicos que lesionan el miocardio y reducen su contractilidad:

- Cardiopatía isquémica coronaria.
- Trastornos eléctricos (p. ej., fibrilación ventricular).
- Miocarditis.
- Miocardiopatías (p. ej., metabólicas y hereditarias).

▪ **Enfermedades valvulares:** las enfermedades más importantes dentro de este grupo son:

- Endocarditis (p. ej., enfermedades bacterianas e inmunológicas).
- Enfermedades degenerativas (p. ej., estenosis aórtica calcificada de los ancianos).
- Trastornos metabólicos (p. ej., síndrome de Marfan y válvula mitral laxa).

▪ **Enfermedades restrictivas/constrictivas:** estas enfermedades impiden la dilatación de las cámaras cardíacas durante la diástole:

- Infiltración del miocardio por amiloide, fibrosis endomiocárdica, etc.
- Pericarditis.

Puntos Clave: El Corazón ☑

1. La aterosclerosis coronaria es responsable de la inmensa mayoría de las cardiopatías en adultos.
2. La insuficiencia cardíaca se puede producir por alteraciones cardíacas o extracardíacas, situaciones que producen un fracaso de la acción de bomba del ventrículo derecho, izquierdo o de ambos.
3. Los síntomas y signos de la insuficiencia cardíaca se producen en reposo en el cuerpo y en la mayoría de los sistemas orgánicos.

4. ¿Cuál es la diferencia entre insuficiencia cardíaca retrógrada y anterógrada?

- La insuficiencia anterógrada incluye signos y síntomas de isquemia por una reducción del gasto sistólico.
- La insuficiencia retrógrada incluye signos de congestión por un vaciamiento inadecuado de las cámaras cardíacas.

En la mayor parte de los cuadros clínicos se reconocen signos de insuficiencia anterógrada y retrógrada.

5. ¿Qué es la insuficiencia cardíaca de alto gasto?

Este subgrupo de insuficiencias cardíacas se caracteriza por un gasto cardíaco aumentado (una fracción de eyección sistólica elevada) causado por un aumento de las demandas. Se produce de forma típica en cuadros como la anemia, la tirotoxicosis, el beriberi y el embarazo. La sobrecarga prolongada del ventrículo acaba por agotar al corazón y produce una insuficiencia cardíaca.

6. ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas de la insuficiencia cardíaca derecha?

- Aumento de la presión venosa.
- Congestión y edema de los órganos internos y tejidos blandos:
  - Hepatomegalia («hígado en nuez moscada» en la autopsia).
  - Esplenomegalia congestiva.
  - Edema con fóvea de las extremidades inferiores (o de la espalda en pacientes encamados).
  - Hidrotórax, ascitis y anasarca.

7. ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas de la insuficiencia cardíaca izquierda?

- Aumento de la presión venosa pulmonar.
- Congestión y edema pulmonar.
- Insuficiencia cardíaca derecha (la insuficiencia ventricular izquierda es la causa más frecuente de insuficiencia ventricular derecha).
- Insuficiencia anterógrada que determina hipoperfusión de los órganos principales, seguida de disfunción de los mismos y medidas de adaptación:
  - Hipoperfusión renal: oliguria, activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona e hipertensión compensadora.
  - Isquemia cerebral: somnolencia, pérdida de las funciones mentales y síncope.
  - Hipoperfusión intestinal: necrosis isquémica con hemorragia en la luz.
  - Hipoperfusión hepática: alteraciones metabólicas e ictericia.

8. ¿Qué es la cianosis?

La cianosis es una coloración azulada de la piel, las mucosas o ambas por la menor oxigenación de la sangre. A nivel clínico resulta evidente cuando la oxigenación de la hemoglobina cae por debajo del 85%. Se reconocen dos formas de cianosis:

- **Cianosis central:** la piel y las mucosas están azuladas. Se produce cuando se altera la oxigenación de la sangre (p. ej., síndrome de dificultad respiratoria del adulto), cuando la sangre venosa no oxigenada pasa por un cortocircuito a la circulación arterial (p. ej., cardiopatías congénitas cianóticas) o cuando la hemoglobina no consigue unirse al oxígeno (p. ej., metahemoglobinemia).
- **Cianosis periférica:** llamada también acrocianosis, se caracteriza por una coloración azulada de la piel de los dedos de manos y pies o la nariz. Se reconoce mejor en situaciones de frío ambiental. La cianosis periférica se produce también en la congestión crónica pasiva y se explica por el aumento de la desaturación pasiva del oxígeno en la sangre estática. El shock hipovolémico se asocia a cianosis por la derivación de la sangre desde la piel a los órganos internos.

9. ¿Qué es la disnea cardíaca?

La disnea o sensación de falta de aire se debe a la congestión pulmonar y el edema causados por una insuficiencia ventricular izquierda. La sangre que no se mueve no se oxigena de forma adecuada y no llega a la periferia para cubrir las necesidades de oxígeno. La presencia de líquido de edema dentro de los alveolos crea una barrera que impide todavía más el intercambio de gases. Para compensar la hipoxia que se produce seguida de hipercapnia, los centros respiratorios aumentan la frecuencia respiratoria (taquipnea). La ortopnea es la disnea que se produce en decúbito y que se alivia al sentarse o levantar la cabeza y el tórax con almohadas. La disnea de suficiente intensidad como para despertar al paciente del sueño se llama disnea paroxística nocturna.

10. ¿Qué es el cor pulmonale?

Cor pulmonale es una dilatación e hipertrofia del corazón derecho como respuesta a la hipertensión pulmonar.

- **Cor pulmonale agudo:** esta insuficiencia cardíaca derecha súbita se puede deber a la obstrucción de la arteria pulmonar por un émbolo en silla de montar o a la sobrecarga súbita de un enfermo con cor pulmonale crónico al complicarse con una neumonía.
- **Cor pulmonale crónico:** esta forma de insuficiencia cardíaca derecha crónica es secundaria a la hipertensión pulmonar crónica. El ventrículo derecho se dilata y su pared está engrosada. La causa más frecuente de cor pulmonale crónico es la insuficiencia cardíaca izquierda. Otras causas de cor pulmonale crónico se relacionan fundamentalmente con diversas enfermedades pulmonares. La hipoxemia alveolar estimula de forma enérgica la constricción vascular pulmonar y esto acaba provocando cambios irreversibles en la pared del vaso con estrechamiento del árbol arterial pulmonar. La destrucción de los tabiques alveolares y la reducción del lecho capilar pulmonar son otros mecanismos importantes en su aparición.

11. ¿Cuáles son las enfermedades más importantes que cursan con cor pulmonale?

- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
- Neumopatías crónicas (p. ej., fibrosis quística, bronquiectasias y fibrosis intersticial).
- Tromboembolismos pulmonares de repetición.
- Hipertensión pulmonar primaria (una enfermedad de causa desconocida que afecta sobre todo a mujeres jóvenes; el cociente mujer:varón es de 5:1).
- Cifoescoliosis y enfermedades neuromusculares con afectación de los músculos respiratorios.

Cardiopatía Isquémica

12. ¿Qué frecuencia tiene la cardiopatía isquémica?

- La cardiopatía isquémica (CPI) es una enfermedad frecuente.
- Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en Estados Unidos y producen un millón de muertes cada año aproximadamente.
- La CPI representa un 50% de todas las enfermedades cardiovasculares, por lo que es la principal causa de muerte en Estados Unidos.

13. ¿Cuáles son las principales formas clínicas de la CPI?

La CPI es consecuencia de la aterosclerosis y se desarrolla cuando el flujo de sangre coronario resulta inadecuado para satisfacer las necesidades del miocardio. La isquemia debida a una estenosis u obstrucción de las arterias coronarias puede ser relativa o absoluta y aparece en diversos contextos clínicos:

- Angina de pecho.
- Insuficiencia cardíaca crónica.
- Infarto de miocardio.
- Muerte súbita.

14. ¿Cuáles son los factores de riesgo de la CPI?

Los factores de riesgo se clasifican en dos grupos: los no susceptibles de modificación (p. ej., edad, sexo masculino y predisposición familiar [en general multifactorial]) y los que se pueden evitar o modificar (p. ej., hipertensión, tabaquismo, obesidad, diabetes y vida sedentaria).

Los factores de riesgo de CPI son los siguientes *:*

- Hereditarios.
- Edad.
- Sexo (masculino).
- Lipidemia.
- Aumento del peso (obesidad).
- Presión (arterial).
- Inactividad (vida sedentaria).
- Diabetes.
- Tabaquismo.

15. ¿Qué es la angina de pecho?

La angina es un dolor o malestar episódico en la región subesternal izquierda torácica, que se precipita por el ejercicio o la excitación y se alivia con el reposo. Se considera un signo de isquemia miocárdica relativa en relación con:

- Estrechamiento por aterosclerosis de las arterias coronarias (90% de todos los casos).
- Vasoespasmo de las arterias coronarias (5%).
- Enfermedad de pequeño vaso del miocardio (p. ej., diabetes).
- Enfermedad valvular aórtica (estenosis o insuficiencia aórtica).

16. ¿Cuáles son las formas clínicas más frecuentes de angina?

Se reconocen tres formas de angina:

- **Angina estable:** es la forma más frecuente de angina, precipitada por el ejercicio o la excitación. Se relaciona con la isquemia causada por el estrechamiento de la luz por aterosclerosis de las arterias coronarias.
- **Angina inestable o crescendo:** se llama también angina preinfarto porque puede evolucionar a un infarto. Se caracteriza por un dolor de intensidad cada vez mayor que se precipita por un esfuerzo cada vez menor. Se debe a placas coronarias de ateroma que están próximas a la rotura. La rotura de una placa provoca un defecto en la íntima, que se cubre por un trombo y que estenosa mucho la luz. Los émbolos periféricos originados en placas de ateroma rotas también contribuyen a la isquemia.
- **Angina variante dePrinzmetal:** se produce en reposo y se relaciona con el espasmo de las arterias coronarias. Responde bien al tratamiento vasodilatador (p. ej., nitroglicerina). Durante el ataque, el electrocardiograma (ECG) muestra una elevación transitoria del segmento ST.

17. ¿Cuáles son los hallazgos patológicos causados por la angina a nivel del miocardio?

La angina estable y la de Prinzmetal no provocan necrosis significativa de las células miocárdicas, de forma que el corazón no presenta alteraciones microscópicas. La angina inestable se puede asociar a necrosis focal de miocitos, que se repara por focos de fibrosis.

18. Defina el infarto de miocardio.

El infarto de miocardio es una necrosis anóxica de las células miocárdicas causada por isquemia. Se reconocen dos tipos de infartos:

- **Infartos transmurales:** estas regiones de necrosis localizada se encuentran en áreas anatómicas específicas que se corresponden con la zona del miocardio irrigada por la arteria coronaria ocluida o sus ramas principales. La necrosis afecta a todo el espesor de la pared ventricular desde el endocardio a la grasa subepicárdica. Estos infartos suelen deberse (90%) a trombos oclusivos formados en las arterias coronarias afectadas por la aterosclerosis. En un pequeño número de casos se relacionan con émbolos o vasoespasmo o son de origen desconocido.
- **Infartos subendocárdicos circunferenciales:** estos infartos afectan de forma circunferencial a la zona subendocárdica del ventrículo izquierdo y, en ocasiones, el derecho. Estos infartos se deben a la hipoperfusión del miocardio, pero no a una oclusión coronaria. Es típica la aparición de estos infartos en el shock hipotensivo. En el ECG se reconocen cambios típicos del denominado infarto sin ondas Q (a diferencia de los infartos con ondas Q, que son transmurales).

19. ¿Cuál es la distribución anatómica de los infartos de miocardio?

La mayoría de los infartos de miocardio afecta al ventrículo izquierdo. La arteria coronaria izquierda se ocluye más veces que la coronaria derecha. La distribución anatómica de los infartos transmurales depende de la localización de la oclusión.

- **Coronaria descendente anterior izquierda:** el infarto afecta a la parte anterior del ventrículo izquierdo y la parte anterior del tabique interventricular.
- **Arteria circunfleja izquierda:** el infarto se localiza en la pared lateral del ventrículo izquierdo.
- **Arteria coronaria derecha:** el infarto afecta al ventrículo derecho, la pared posterior del ventrículo izquierdo y la parte posterior del tabique interventricular.

20. Enumere los síntomas habituales de un infarto de miocardio.

▪ Dolor retroesternal que dura más de 30 minutos y que no mejora con la nitroglicerina.

▪ El dolor puede aparecer en reposo, pero con frecuencia se precipita por el trabajo o el ejercicio: se produce principalmente en las horas matutinas (debido a la liberación de un pico de catecolaminas tras el despertar).

▪ Marcado malestar por los síntomas, que incluyen náuseas, sudoración y vómitos.

▪ Disnea (falta de aire).

21. ¿Qué pruebas sirven para diagnosticar el infarto de miocardio?

Se producen cambios en el ECG en la mayor parte de los casos (85%), pero no suelen ser específicos. Se encuentran cambios diagnósticos en el ECG del 50-65% de los pacientes durante los 2 primeros días tras la aparición del infarto.

Los datos de los análisis séricos que son positivos tras la oclusión de las coronarias son:

- Troponina I o troponina T: 4 horas (la prueba más fiable).
- Mioglobina: 2-4 horas (muy inespecífico; aumenta en este rango con cualquier lesión muscular).
- Creatina cinasa: 6 horas (la isoenzima MB es útil para distinguir el infarto de miocardio de las enfermedades musculares).
- Aspartato aminotransferasa: 12 horas (inespecífico; aumenta en las hepatopatías y muchos otros procesos).
- Lactato deshidrogenasa: 24 horas (inespecífico: cualquier lesión celular puede provocarlo).

Ecocardiografía: útil para demostrar alteraciones en la contracción de algunas regiones del miocardio ventricular y visualizar trombos o roturas en la pared del miocardio.

22. ¿Cuáles son los hallazgos patológicos a nivel del miocardio en un infarto de miocardio típico?

▪ **Primer día:** el miocardio está macroscópicamente pálido. No se encuentran cambios histológicos, aunque puede reconocerse cierta eosinofilia de las fibras necróticas.

▪ **Segundo día:** las células miocárdicas necróticas se rodean de unos pocos neutrófilos.

▪ **Tercer día:** fragmentación de los miocitos necróticos con numerosos neutrófilos.

▪ **Cuarto día:** aparecen los macrófagos, que van sustituyendo lentamente a los neutrófilos y eliminan las células miocárdicas muertas.

▪ **Final de la primera semana:** el crecimiento de los angioblastos marca el comienzo de la formación de tejido de granulación.

▪ **Segunda semana:** el tejido de granulación empieza a sustituir al miocardio necrótico.

▪ **Tercera semana:** el tejido de granulación se transforma lentamente en una cicatriz fibrosa.

▪ **Seis semanas:** ya se ha formado la cicatriz fibrosa.

23. ¿Cuál es la evolución final del infarto de miocardio?

Los miocardiocitos no se pueden regenerar, por lo que las células necróticas se deben sustituir por tejido fibroso. Por tanto, en los focos de infarto curados se encuentran siempre focos de fibrosis.

Sin embargo, el paciente puede fallecer antes de que el infarto se cure. Estos pacientes suelen morir por trastornos eléctricos y el estudio del corazón en la autopsia mostrará las típicas características macroscópicas y microscópicas de un infarto en distintos estadios evolutivos y de curación.

Puntos Clave: Cardiopatía Isquémica ☑

1. La cardiopatía isquémica se relaciona con complicaciones de la aterosclerosis coronaria.
2. La enfermedad arterial coronaria puede causar sólo alteraciones funcionales, como sucede en la angina de pecho o la insuficiencia cardíaca congestiva, pero también puede ocasionar cambios patológicos en el corazón y otros órganos, como sucede en el infarto de miocardio.
3. El infarto de miocardio se asocia a cambios patológicos, clínicos y bioquímicos característicos, que van cambiando durante la evolución de la enfermedad.

24. ¿Cuáles son las complicaciones típicas de los infartos de miocardio?

▪ **Arritmias:** es la complicación más frecuente y la principal causa de muerte en el período precoz tras el infarto y también de forma tardía.

▪ **Muerte súbita:** se suele producir por arritmias u otras alteraciones eléctricas.

▪ **Shock cardiogénico:** el debilitamiento del miocardio determina un «fallo de la bomba» con insuficiencia cardíaca anterógrada y retrógrada agudas.

▪ **Rotura del miocardio:** esta complicación se produce durante la primera semana posterior a la oclusión de la arteria coronaria. Durante ese período el miocardio necrótico está muy blando (por la acción de los neutrófilos que infiltran la zona).

▪ **Rotura de la pared libre del ventrículo izquierdo:** un agujero en la pared ventricular permite la salida de la sangre del ventrículo izquierdo hacia la cavidad pericárdica. La elevada presión del ventrículo izquierdo hace que «reviente» el miocardio necrótico circundante y aumenta el tamaño del agujero. La hemorragia masiva en el espacio pericárdico se denomina hemopericardio. El paciente fallece por taponamiento cardíaco.

▪ **Rotura de los músculos papilares:** como los músculos papilares lesionados no se pueden contraer, se suele producir una insuficiencia mitral.

▪ **Rotura del tabique interventricular:** un agujero en el tabique permite a la sangre del ventrículo izquierdo pasar al ventrículo derecho. Este cortocircuito sobrecarga al ventrículo derecho y provoca una insuficiencia ventricular derecha aguda con hipertensión pulmonar.

▪ **Trombosis mural:** se forman en el ventrículo.

  • **Trombos ventriculares:** estos trombos se anclan al endocardio que recubre la zona del ventrículo infartada.

  • **Trombos auriculares:** estos trombos se suelen desarrollar por un flujo irregular de sangre dentro de la aurícula izquierda dilatada que se contrae de forma irregular (fibrilación y flutter auriculares).

▪ **Extensión o reinfarto:** se producen en zonas adyacentes al infarto original.

▪ **Pericarditis:** la necrosis subepicárdica del miocardio provoca una inflamación estéril del epicardio con exudación de fibrina. El rozamiento del epicardio y el pericardio agrava todavía más la inflamación, lo que puede culminar en una obliteración de la cavidad pericárdica con formación de adherencias fibrosas en las fases de cicatrización de la enfermedad.

▪ **Aneurisma ventricular:** esta complicación se produce semanas o meses después del infarto. Es típico que se desarrolle sobre cicatrices miocárdicas extensas. El tejido conjuntivo de la cicatriz no se contrae e incluso protruye cada vez más en cada sístole hasta que se forma un aneurisma. La luz de estos aneurismas suele contener trombos murales.

Las complicaciones más importantes de un infarto agudo de miocardio son las

siguientes:

- Arritmias (p. ej., fibrilación auricular o ventricular, bloqueo cardíaco, asistolia).
- Fracaso de la bomba.
- Pericarditis.
- Émbolos (originadas en trombos murales ventriculares o auriculares).
- Aneurisma ventricular.
- Rotura (pared libre del ventrículo, tabique o músculo papilar).

25. ¿Qué es el síndrome de Dressler?

El síndrome de Dressler es una complicación de los infartos de miocardio transmurales que clínicamente cursa con dolor pericárdico asociado a un soplo por rozamiento pericárdico. Aunque se ignora la patogenia de esta complicación, se considera de origen inmunológico. Posiblemente la pericarditis se debe al desarrollo de anticuerpos frente a las proteínas liberadas en las células miocárdicas necróticas. Estos pacientes presentan fiebre, derrame pleural y dolores articulares (es decir, síntomas sugestivos de enfermedad del suero), todos los cuales pueden ser provocados por autoanticuerpos. El tratamiento con cortisona es beneficioso y esto también apoya un origen inmunológico.

26. ¿Cuál es la patogenia de la CPI crónica tras un infarto?

Los infartos de miocardio se producen de forma típica en personas con aterosclerosis generalizada. Por tanto, cabe esperar que la arteria coronaria ocluida no sea el único vaso patológico y que las demás arterias coronarias presenten también cierto grado de estenosis. La pérdida de miocardio en la zona del infarto se asocia a un aumento de las exigencias de trabajo en el miocardio residual no infartado. Como la sangre a este miocardio normal fluye a través de unas arterias estenosadas y calcificadas, que no se pueden dilatar, el aumento de las demandas da lugar a una isquemia relativa. Con el tiempo se produce un fallo en la bomba.

27. ¿Cuáles son los hallazgos patológicos en la muerte súbita de origen cardíaco?

El hallazgo más frecuente es una trombosis de las arterias coronarias. Es típico que se desarrolle sobre una placa de ateroma «blanda» rota, es decir, una placa de ateroma con un núcleo central blando (constituido por restos semilíquidos ricos en lípidos) recubierto por una cubierta fibrosa. La rotura de la cubierta fibrosa liberará el material ateromatoso hacia los vasos coronarios. Dado que este material se comporta como una tromboplastina, iniciará la coagulación de la sangre a nivel local y formará un trombo. Otras causas de muerte súbita cardíaca con las enfermedades coronarias (p. ej., vasculitis y aneurisma de la arteria coronaria), las cardiopatías no diagnosticadas clínicamente (p. ej., miocardiopatías y miocarditis) y las enfermedades valvulares (p. ej., prolapso de la válvula mitral y estenosis aórtica).

28. Describa un corazón hipertrófico.

El corazón hipertrófico está aumentado de tamaño. En la autopsia pesa 500 g o más. Las paredes del ventrículo derecho e izquierdo aparecen engrosadas. Los corazones muy aumentados de tamaño y que pesan más de 600 g se llaman de forma coloquial «corazón bovino», porque recuerdan a los corazones de estos animales.

Histológicamente, los miocardiocitos son hipertróficos (es decir, en cortes longitudinales tienen un aspecto «cuadriculado»). Los núcleos son grandes y polipoides.

29. ¿Cuáles son las causas más frecuentes de la hipertrofia cardíaca?

Las causas más habituales son:

- Hipertensión arterial.
- Enfermedad valvular aórtica (estenosis > insuficiencia).
- Insuficiencia mitral.
- Miocardiopatía.

Cardiopatía Valvular

30. ¿Cuáles son los principales tipos de endocarditis?

- Endocarditis de mecanismo inmunológico (p. ej., reumática y asociada al lupus eritematoso sistémico [LES]).
- Endocarditis bacteriana.
- Endocarditis trombótica no bacteriana.
- Endocarditis de mecanismo metabólico.
- Enfermedad valvular degenerativa de los ancianos.

31. ¿Qué es la endocarditis reumática?

La endocarditis reumática es parte de la fiebre reumática (FR). Dada la importante reducción de la incidencia de FR en Estados Unidos y la mayor parte de los países industrializados, la endocarditis reumática ha pasado a ser relativamente infrecuente. En este momento la incidencia de la FR sólo es de 1:100.000 en Estados Unidos. Esta reducción de la incidencia de FR correlaciona con el uso generalizado de antibióticos para el tratamiento de diversas infecciones. La enfermedad sigue siendo muy prevalente en los países en vías de desarrollo, donde suele aparecer de forma epidémica. Se reconoce una correlación epidemiológica entre la incidencia de FR y la pobreza y la superpoblación en algunos países subdesarrollados.

32. ¿Qué es la FR?

La FR representa una complicación inmunológica de algunas infecciones causadas por estreptococos beta-hemolíticos del grupo A. En la mayor parte de los casos la infección afecta a la orofaringe (faringitis estreptocócica), pero también puede afectar a las heridas de la piel u otras localizaciones anatómicas. Los signos y síntomas clínicos de una FR aguda aparecen a las 2 o 3 semanas de la infección. La FR crónica incluye sobre todo las secuelas cardíacas de la FR aguda.

33. ¿Qué evidencias indican que la FR es una enfermedad de origen inmunológico?

Se desconoce la patogenia exacta de la FR y la enfermedad no se puede reproducir experimentalmente. A pesar de ello, todos los datos indican que se produce por una serie de reacciones de hipersensibilidad inmunológica. Los datos más importantes que sugieren una naturaleza inmunológica de la FR son:

- Anticuerpos frente a los antígenos estreptocócicos, como estreptolisina O (ASO), ADNasa e hialuronidasa. Estos anticuerpos no están implicados en la patogenia de la lesión tisular. Las ASO se utilizan mucho para demostrar que una infección fue causada por estreptococos.
- Anticuerpos frente a la proteína M capsular del estreptococo. Los anticuerpos frente a la proteína M reaccionan de forma cruzada con algunas proteínas del tejido conjuntivo humano y se cree que tienen implicación en la patogenia de la FR.
- Cuerpos de Aschoff: son granulomas de un tipo especial presentes en el corazón de la mayor parte de los pacientes con FR. Estas estructuras histológicas comprenden una zona central de necrosis fibrinoide rodeada de macrófagos y linfocitos. Los macrófagos tienen núcleos de cromatina densa central, lo que les da un aspecto peculiar: «en ojo de búho» en los cortes transversales y «a modo de orugas» en los cortes longitudinales.

34. ¿Cuáles son las características de la FR aguda?

La FR se diagnostica en clínica con los criterios de Jones, que se dividen en dos grupos: mayores y menores. El diagnóstico se establece cuando hay dos criterios mayores y uno menor o uno mayor y dos menores. Estos criterios (con su frecuencia de aparición entre paréntesis) se recogen en la siguiente lista sobre la FR cardíaca:

- Carditis (35%).
- Artritis (75%).
- Movimientos involuntarios (corea) (5%).
- Signos dermatológicos (eritema marginado y nudoso) (10% cada uno).
- Índices de laboratorio inflamatorios (aumento de la velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva) (criterio menor).
- Artralgias (criterio menor).
- Alteraciones del ECG (criterio menor).
- Ataques recidivantes (FR previa) (criterio menor).
- Fiebre (criterio menor).

35. ¿Cuáles son las características de la carditis reumática aguda?

La FR afecta a todo el corazón (es decir, se trata de una pancarditis). Incluye:

- **Endocarditis:** en las fases agudas de la enfermedad las válvulas están edematosas y se recubren de un exudado rico en fibrina focal, que genera excrecencias nodulares («vegetaciones»). Como estas vegetaciones están unidas a la válvula por un tejido de granulación subyacente en las válvulas inflamadas, es raro que se suelten para originar émbolos.
- **Miocarditis:** la FR puede afectar a cualquier región del miocardio. Histológicamente se reconocen cuerpos de Aschoff a nivel del miocardio, que con el tiempo se curan y convierten en cicatrices fibrosas.
- **Pericarditis:** la inflamación de las superficies epi y pericárdida del pericardio se asocia a la formación de un exudado rico en fibrina. La fibrina que recubre el corazón se puede separar de forma mecánica en la autopsia de la fibrina de la superficie interna del saco pericárdico, lo que condiciona que el corazón tenga el aspecto de una rebanada de pan de sándwich untada de mantequilla (aspecto «en pan y mantequilla»).
- **Pericarditis fibrinosa:** puede progresar a una pericarditis fibrosa en la que se crean adherencias de tejido conjuntivo entre las dos capas del saco pericárdico.
- **Pericarditis constrictiva:** se trata de una complicación tardía poco frecuente.

36. ¿Cuáles son las características clínicas de la carditis reumática aguda?

Las vegetaciones y el edema de las válvulas cardíacas inflamadas alteran el flujo a través de las válvulas cardíacas y estos cambios se asocian a soplos, que se pueden auscultar.

La afectación del corazón puede provocar taquicardia, arritmias y extrasístoles ventriculares. Puede producirse una insuficiencia cardíaca, pero es poco frecuente.

La pericarditis cursa con un soplo por fricción pericárdica y dolor torácico.

37. ¿Cuál es la evolución habitual de la FR aguda?

La FR aguda se suele curar sin secuelas en la mayor parte de los casos. Sin embargo, todos los pacientes que han sufrido alguna vez una FR tienen un riesgo aumentado de recaída y exacerbación de las lesiones cardíacas tras otra infección por estreptococos. Sólo el 1% de los pacientes desarrolla una carditis reumática crónica.

38. ¿Cuáles son las principales características de la carditis reumática crónica?

Las características más importantes y frecuentes de la FR crónica afectan a las válvulas. Las válvulas del ventrículo izquierdo (válvulas aórtica y mitral) se afectan con más frecuencia que las que están a la derecha. Las válvulas con alteraciones patológicas muestran:

- Deformidades de las cúspides.
- Acortamiento con fusión de las cuerdas tendinosas.
- Vegetaciones fibrinosas residuales, que con frecuencia se infectan por bacterias.
- Infecciones sobreañadidas, que pueden causar ulceraciones en las cúspides, perforación valvular y rotura de las cuerdas tendinosas.

39. ¿Cuáles son las consecuencias funcionales de las deformidades valvulares de la carditis reumática crónica?

Las disfunciones valvulares se clasifican en:

- **Estenosis valvular:** el orificio se estrecha porque las válvulas no se abren por completo.
- **Insuficiencia valvular:** las válvulas no se cierran por completo, lo que permite el reflujo de la sangre de una cámara a otra (regurgitación).

40. Explique las consecuencias de la estenosis mitral.

Se supone que la válvula mitral debe estar abierta durante la diástole y cerrada en la sístole. En la estenosis mitral, la válvula no se abre por completo en diástole y esto dificulta el flujo normal de la sangre desde la aurícula izquierda al ventrículo izquierdo. La presión de la sangre en el ventrículo izquierdo está aumentada, lo que incrementa de forma retrógrada la presión pulmonar y ventricular derecha. Las consecuencias anatómicas incluyen congestión pulmonar y una induración parda con hipertrofia de la aurícula izquierda y el ventrículo derecho (cor pulmonale). El ventrículo izquierdo recibe menos sangre que en condiciones normales y es más pequeño de lo habitual.

A nivel clínico el flujo turbulento a través de una válvula mitral estenosada determina un soplo diastólico.

41. Explique las consecuencias de la insuficiencia mitral.

Una válvula mitral que no se cierra durante la diástole se considera insuficiente. La deformidad permite el reflujo de la sangre desde el ventrículo izquierdo a la aurícula izquierda y aumenta la presión de forma retrógrada en los pulmones y el ventrículo derecho. El ventrículo izquierdo se sobrecarga y está típicamente hipertrofiado y dilatado. La aurícula izquierda y el ventrículo derecho sufren una dilatación e hipertrofia parecidas y los pulmones muestran signos de congestión crónica.

A nivel clínico la regurgitación de la sangre por una válvula mitral insuficiente se asocia a un soplo sistólico.

42. ¿Cuáles son las consecuencias de la estenosis aórtica?

La estenosis aórtica no permite el flujo de la sangre desde el ventrículo izquierdo a la aorta durante la sístole. El ventrículo izquierdo se hipertrofia por la tensión generada para superar la estenosis. La presión de la sangre dentro del ventrículo izquierdo está aumentada, pero no se transmite hacia la aorta, de forma que las presiones arteriales aórtica y periférica son inferiores a las normales y el intervalo se reduce. No se produce flujo retrógrado pulmonar en fases precoces de la enfermedad, pero cuando el ventrículo izquierdo empieza a fallar, aparece esta presión retrógrada y los pulmones se congestionan. En último término se produce un cor pulmonale como en cualquier otro tipo de insuficiencia cardíaca izquierda.

A nivel clínico la estenosis aórtica produce un soplo sistólico agudo de tono alto.

Puntos Clave: Cardiopatía Valvular ☑

1. Las enfermedades valvulares se deben a diversas enfermedades inflamatorias, inmunológicas y degenerativas, que afectan a las válvulas aórtica, mitral, pulmonar y tricúspide.
2. Las enfermedades valvulares provocan trastornos funcionales que se pueden clasificar como estenosis o insuficiencia.
3. Los trombos que se forman sobre válvulas inflamadas o dañadas pueden originar émbolos arteriales que determinan infartos en muchos órganos.

43. ¿Cuáles son las consecuencias de una insuficiencia aórtica?

Se supone que las válvulas aórticas están cerradas durante la diástole. Si las válvulas no se cierran por completo, se produce regurgitación de la sangre durante la diástole. El ventrículo izquierdo debe trabajar más y sufre una hipertrofia y dilatación típicas.

44. ¿Cuáles son las causas de la endocarditis infecciosa?

La endocarditis infecciosa se puede deber a bacterias gramnegativas o grampositivas y hongos, aunque la causa más habitual son estreptococos y estafilococos. Se describen tres grupos de pacientes:

- **Pacientes con endocarditis sobre válvula nativa:** las válvulas de estos pacientes se suelen infectar (70%) por especies de *Streptococcus viridans* alfa-hemolíticos, que son comensales de la orofaringe. Las infecciones por *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* representan un 25% de los casos, mientras que las demás bacterias y hongos ocasionan el 5% de los casos restantes.
- **Endocarditis en adictos a drogas:** la infección se suele deber a *S. aureus* (55%), *Streptococcus* del grupo A (15%) y bacterias gramnegativas (15%).
- **Endocarditis sobre válvulas protésicas:** los estafilococos producen más del 50% de las infecciones en los 2 meses siguientes a la cirugía, mientras que las endocarditis tardías se suelen deber a *S. viridans* (40%) y estafilococos (30%).

45. ¿Qué cardiopatías predisponen a la endocarditis infecciosa?

La endocarditis bacteriana se produce sin ningún cuadro de predisposición clara en el 30% de los casos. En el 70% restante una de las siguientes enfermedades previas juega un papel patogénico:

- Endocarditis reumática crónica.
- Cardiopatía congénita.
- Estenosis aórtica calcificada.
- Prolapso de la válvula mitral.

46. ¿En qué se diferencia una endocarditis aguda de una subaguda?

En la época preantibiótica resultaba relativamente sencillo distinguir la endocarditis bacteriana aguda (EBA) de evolución rápida de una endocarditis bacteriana subaguda (EBS) de inicio insidioso. En este momento no siempre resulta posible distinguir estas dos formas de endocarditis. Las características que indican un diagnóstico u otro incluyen:

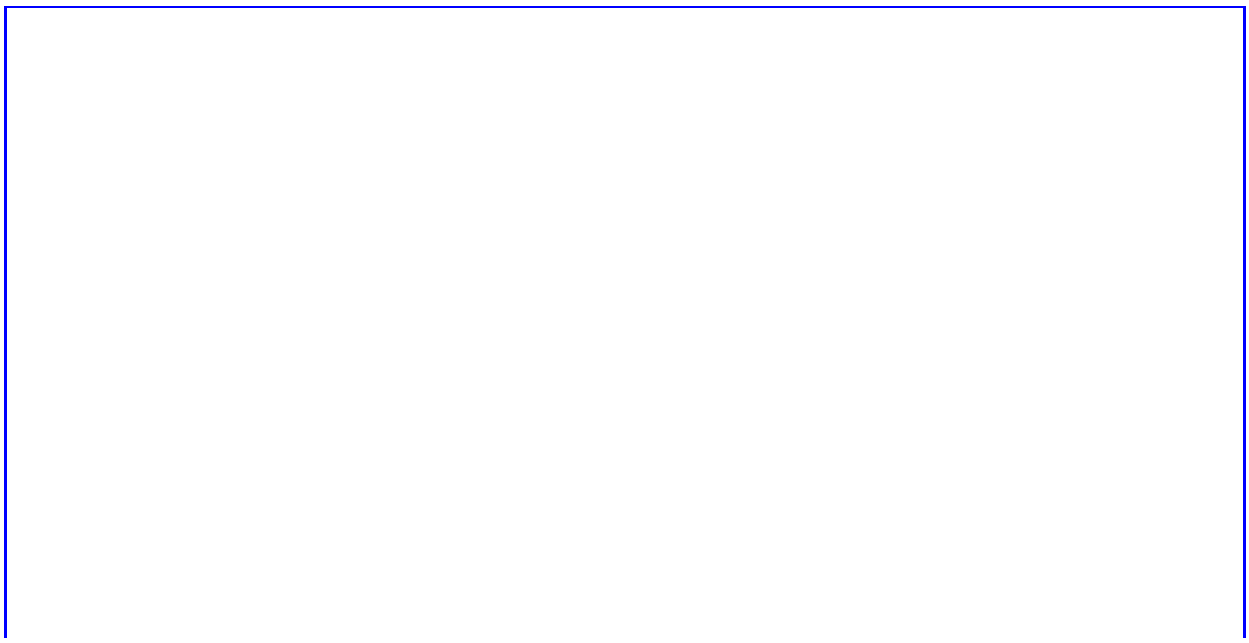
- **Características clínicas:** la EBS evoluciona de forma lenta y se suele presentar con síntomas inespecíficos, como fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso.
- **Síntomas cardíacos:** los síntomas como taquicardia, soplos y síntomas sistémicos por émbolos pueden aparecer o no. En la EBA los síntomas son más graves y se desarrollan mucho más rápidamente. Sin embargo, no existen criterios estrictos para la distinción clínica entre la EBA y la EBS.
- **Bacteriología:** la EBS se suele deber a bacterias poco virulentas, como estreptococos beta-hemolíticos, mientras que la EBA se relaciona con *S. aureus* muy virulentos. Sin embargo, existen muchas excepciones y no se puede predecir qué infección provocará cada tipo de endocarditis.
- **Patología:** la EBA se caracteriza por vegetaciones grandes frágiles asociadas a ulceración valvular, perforación valvular y rotura de las cuerdas tendinosas. Las vegetaciones de la EBS son más pequeñas, menos friables y se asocian a menos lesiones destructivas.

47. ¿Cuál es la patogenia de las complicaciones de la endocarditis bacteriana?

Las complicaciones se deben a cuatro acontecimientos distintos:

- **Destrucción valvular:** la endocarditis puede alterar el flujo de sangre y provocar turbulencias (que se traducen en soplos). Conforme evoluciona la enfermedad, las bacterias pueden destruir partes de las válvulas, perforarlas, romper las cuerdas tendinosas o causar abscesos en la base de las cúspides. Todas estas alteraciones patológicas influyen de forma negativa sobrela función valvular y pueden ser causa de insuficiencia. Se pueden producir estenosis, sobre todo en los estadios de cicatrización de la enfermedad, que se caracterizan por fibrosis con calcificación de las cúspides.
- **Diseminación de las bacterias:** el acceso de las bacterias a la circulación provoca una bacteriemia. El paciente sufre síntomas típicos de una sepsis y el hemocultivo mostrará bacterias como la causa de los síntomas sistémicos relativamente inespecíficos.
- **Embolización:** los fragmentos de las vegetaciones endocárdicas infectadas se transportan en la sangre y se detienen en las arterias terminales. Estos émbolos pueden interrumpir el flujo de sangre a la región afectada y ocasionar una necrosis isquémica localizada (infartos). Las bacterias presentes en el émbolo llegan a la zona isquémica y convierten estos infartos en abscesos.
- **Inmunocomplejos:** se forman anticuerpos contra los antígenos que las bacterias liberan de forma constante en las vegetaciones endocárdicas infectadas. Estos inmunocomplejos circulan por la sangre y se depositan en las paredes de los glomérulos y los vasos sanguíneos de pequeño calibre. Pueden aparecer síntomas de glomerulonefritis o vasculitis.

Véase la figura 8-1.



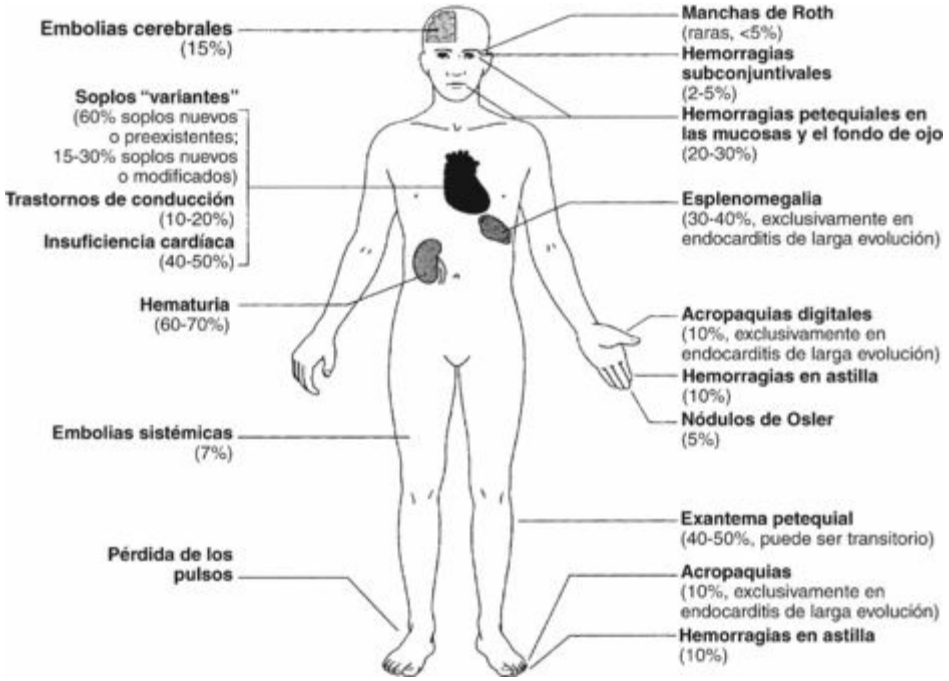


Figura 8-1. Complicaciones de la endocarditis.
(De Edwards CRW, Bouchier IAD, Haslet C [eds.]: *Davidson's Principles and Practice of Medicine,* 17. ª ed., Edimburgo, Churchill Livingstone, 1995, pág. 146.)

48. ¿Cuáles son las válvulas que con más frecuencia sufren endocarditis?

La endocarditis suele afectar a las válvulas izquierdas más que a las derechas. La válvula mitral se afecta con mayor frecuencia, seguida de la aórtica, tricúspide y pulmonar.

49. ¿Qué trastornos predisponen a la endocarditis del corazón derecho?

La endocarditis derecha se suele asociar con:

- Consumo de drogas intravenosas (se afecta la válvula tricúspide en el 50% de los casos).
- Vías venosas permanentes.
- Cirugía cardíaca.
- Comunicación interventricular.
- Síndrome carcinoide.

50. ¿Cómo se afecta el corazón en el síndrome carcinoide?

Los carcinoides intestinales suelen secretar aminas biogénicas (p. ej., serotonina) y hormonas polipeptídicas (p. ej., polipéptido intestinal vasoactivo, somatostatina y glucagón). Estas sustancias son transportadas por la sangre venosa portal al hígado, donde se inactivan y metabolizan. Sin embargo, cuando un tumor carcinoide metastatiza en el hígado, las células secretan las sustancias bioactivas a la sangre venosa hepática y de este modo no atraviesan el hígado. La serotonina y otras sustancias vasoactivas que no se inactivan llegan al corazón y producen lesiones en el endocardio. La fibrosis endocárdica crónica adopta la forma de placas en el endocardio valvular y mural de la aurícula y el ventrículo derechos, sobre todo en la válvula tricúspide. Las valvas del ventrículo izquierdo se afectan con menos frecuencia porque las sustancias bioactivas que pueden resultar lesivas se inactivan cuando la sangre pasa del ventrículo derecho al izquierdo a través de los pulmones.

51. ¿Se puede producir una endocarditis sobre una válvula cardíaca protésica?

Las válvulas cardíacas protésicas son de dos tipos: válvulas mecánicas elaboradas en plástico y metal y prótesis biológicas de origen animal (p. ej., válvulas de cerdo). Las infecciones se localizan típicamente en la base de estas válvulas (es decir, en la superficie de unión entre las válvulas y el tejido cardíaco traumatizado en el cual se insertan). Los trombos que se producen sobre las válvulas artificiales también se pueden infectar.

52. ¿Con qué frecuencia se desarrolla una endocarditis sobre válvula cardíaca protésica?

La endocarditis sobre válvula protésica supone aproximadamente un 20% de los casos de endocarditis diagnosticados en clínica. Se describen dos formas:

- **Endocarditis de inicio precoz:** esta forma se diagnostica en los 2 primeros meses posteriores a la cirugía, afecta al 2 o 3% de los pacientes sometidos a una cirugía valvular cardíaca y se debe a la contaminación intraoperatoria por patógenos resistentes a fármacos (p. ej., *S. epidermidis, S. aureus* y bacterias gramnegativas u hongos).
- **Endocarditis de aparición tardía:** su frecuencia es de un 0,5% anual tras la cirugía y se suele deber a una bacteriemia transitoria.

53. ¿Cuáles son las otras complicaciones de la cirugía de recambio valvular?

Las complicaciones pueden ser secundarias a la cirugía y también a la naturaleza extraña del material que se implanta. Ni las válvulas protésicas mecánicas ni las biológicas son réplicas exactas de las válvulas originales y ambas se asocian a posibles complicaciones. Las más frecuentes son:

- Trombosis.
- Infección.
- Fugas paravalvulares.
- Mal funcionamiento mecánico.
- Deterioro mecánico (rotura de las válvulas, calcificación de las prótesis biológicas, etc.).
- Hemólisis mecánica con hemoglobinuria y anemia.

54. ¿Qué es una endocarditis trombótica no bacteriana?

La endocarditis trombótica no bacteriana (ETNB), llamada también endocarditis marántica, se caracteriza por la formación de vegetaciones estériles sobre las válvulas cardíacas. Estas excrecencias, constituidas por fibrina, plaquetas y hematíes, se parecen a los trombos. Se ignora la patogenia exacta de la ETNB, pero los trombos se forman sobre lugares de lesiones mecánicas mínimas del endotelio. Estas lesiones se producen en condiciones normales, pero se reparan mediante regeneración endotelial. En los pacientes debilitados (p. ej., los que sufren tumores terminales o infecciones crónicas), los mecanismos normales de reparación son defectuosos y el defecto endotelial se rellena de plaquetas y fibrina. Los trombos pequeños que no se eliminan gracias al plasminógeno y otras sustancias fibrinolíticas crecen y se convierten en excrecencias de gran tamaño. La hipercoagulabilidad de la sangre típica de los enfermos con cánceres digestivos les hace especialmente susceptibles de sufrir una ETNB.

55. ¿Cuál es la importancia de una ETNB?

Las vegetaciones endocárdicas de una ETNB se pueden infectar y ser el posible origen de una endocarditis bacteriana. Las vegetaciones de mayor tamaño friables pueden fragmentarse y originar émbolos.

La ETNB puede producir fenómenos embólicos parecidos a los descritos en las endocarditis bacterianas, pero en la ETNB los hemocultivos son típicamente estériles. Dado que la ETNB exige un tratamiento con anticoagulantes, que está contraindicado en la endocarditis infecciosa bacteriana, es importante diferenciar estos dos procesos.

56. ¿Qué es la endocarditis de Libman-Sacks?

La endocarditis de Libman-Sacks es típica del LES. Se presenta como múltiples excrecencias pequeñas verrugosas en la válvula mitral y, con menos frecuencia, en la válvula tricúspide. Estas vegetaciones se producen por las lesiones mediadas por inmunocomplejos del endocardio valvular, tras las que se forma un trombo. Estas vegetaciones se pueden identificar en los pacientes vivos con una ecocardiografía, aunque en general su repercusión clínica es limitada.

57. Compare las vegetaciones endocárdicas en los distintos tipos de endocarditis.

Véase la tabla 8-1.

TABLA 8-1 Vegetaciones endocárdicas en distintas formas de endocarditis

Característica	Fiebre reumática	Endocarditis infecciosa	ETNB
Tamaño y localización de la vegetación	Pequeña, superficie de la valva	Grande, márgenes libres, base o cuerdas tendinosas	Pequeñas o medianas, superficie de la valva
Inflamación valvular	Inflamación crónica	Inflamación aguda (PMN), bacterias	Ausencia de inflamación
Émbolos	Raros	Frecuentes (sépticos)	Raros (estériles)
Cambios valvulares	Fibrosis, calcificación	Ulceración, perforación, rotura	Ausencia de cambios significativos
Pruebas sanguíneas	ASO (+)	Hemocultivo (+)	No existen pruebas diagnósticas

ASO, Anticuerpos antiestreptolisina O; *ETNB,* endocarditis trombótica no bacteriana; *PMN,* polimorfonucleares.

58. ¿Cuál es la causa de la estenosis aórtica calcificada?

La calcificación de las válvulas aórticas es frecuente en los ancianos. Se trata de un tipo de calcificación distrófica que afecta al anillo o las valvas de la válvula. La enfermedad se suele describir como una «degeneración», sobre todo porque se ignoran sus causas. Las válvulas calcificadas se van estenosando de forma progresiva y funcionan mal, determinando principalmente estenosis del orificio, aunque también cierto grado de insuficiencia.

59. ¿Cuál es la causa de la calcificación valvular en pacientes de mediana edad?

Aunque la degeneración valvular idiopática con calcificación puede encontrarse incluso en personas jóvenes, siempre se deben descartar otras causas de calcificación en este grupo, como:

- **Cardiopatía reumática:** suele afectar a las dos válvulas, mitral y aórtica.
- **Válvula aórtica bicúspide congénita:** esta malformación congénita afecta aproximadamente al 1% de la población. No produce síntomas hasta que el paciente llega a los 60-70 años, cuando la válvula se calcifica y estenosa.

Enfermedades Del Miocardio

60. ¿Cuál es la diferencia entre miocarditis y miocardiopatía?

La miocarditis es una enfermedad inflamatoria, mientras que la miocardiopatía comprende una serie de enfermedades no inflamatorias que afectan al miocardio. En la práctica clínica e incluso en la autopsia, no está clara la diferencia entre estas dos entidades. Se debe plantear una miocarditis viral exclusivamente en las fases agudas de la enfermedad; el miocardio se infiltra por numerosas células mononucleares, pero posteriormente desaparecen y no se encuentran en estadios evolucionados. A nivel morfológico la miocarditis crónica viral no se puede distinguir de otras formas de miocardiopatía dilatada de origen no infeccioso.

61. Enumere las causas más importantes de miocarditis.

- Virus (p. ej., virus coxsackie B o virus de la gripe). El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) también puede producir miocarditis, pero los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) presentan inflamación miocárdica, aunque los miocitos no estén infectados.
- Bacterias (p. ej., estafilococos y *Borrelia burgdorferi* [enfermedad de Lyme]).
- Parásitos (p. ej., *Trypanosoma cruzi*).
- Enfermedades inmunológicas (p. ej., fiebre reumática y LES).
- Sarcoidosis.
- Miocarditis idiopática.

62. ¿Cuál es la causa demostrada de miocarditis más frecuente en Estados Unidos?

La causa de miocarditis no se consigue diagnosticar en autopsia o por biopsia en la mayor parte de los casos. Se cree que los virus son responsables de la mayoría de los casos. Los patógenos que con más frecuencia se identifican son los virus coxsackie B, virus de la gripe y ecovirus y los virus exantemáticos de la infancia (sarampión, varicela y parotiditis).

63. ¿Qué parásito provoca miocarditis en América del Sur?

Trypanosoma cruzi, la causa de la tripanosomiasis suramericana o enfermedad de Chagas, suele infiltrar los miocardiocitos y provoca una miocarditis.

64. ¿Cómo produce una miocarditis la difteria?

La infección por *Corynebacterium diphtheriae* de la garganta puede asociarse a una miocarditis. Las lesiones del miocardio se deben a toxinas liberadas por las bacterias hacia la circulación. En el miocardio no se encuentran bacterias. Los macrófagos que infiltran el miocardio lesionado corresponden a *scavengers* («barrenderos») enviados para eliminar los miocitos necróticos.

65. ¿Qué es la miocarditis de Fiedler?

La miocarditis de Fiedler es una forma idiopática de inflamación miocárdica caracterizada por infiltrados constituidos por linfocitos, macrófagos y células gigantes.

66. ¿Cuáles son las características patológicas de la miocarditis?

La miocarditis provocada por las bacterias puede cursar con abscesos en la pared de las cámaras cardíacas. La mayor parte de los demás tipos de miocarditis no provocan cambios macroscópicos característicos. En la autopsia el corazón suele estar aumentado de tamaño y reducido de consistencia. El estudio microscópico suele mostrar edema intersticial que separa las células miocárdicas entre sí. Se encuentran células inflamatorias en las fases precoces de la enfermedad, mientras que en los estadios crónicos predomina la fibrosis.

67. ¿Qué utilidad tienen los hallazgos microscópicos para el diagnóstico de una miocarditis?

El diagnóstico clínico de sospecha de miocarditis se establece tras descartar otros procesos patológicos miocárdicos (p. ej., infarto de miocardio o carditis reumática). El diagnóstico definitivo sólo se puede establecer combinando los datos microbiológicos e histopatológicos. Se debe realizar una biopsia de miocardio, aunque es frecuente que el diagnóstico sólo se establezca en la autopsia tras fallecer el paciente.

Los siguientes hallazgos microscópicos se pueden encontrar en distintas formas de miocarditis:

- **Abscesos con infiltrados de neutrófilos:** típicos de las infecciones bacterianas; la miocarditis bacteriana se produce en la sepsis y en pacientes inmunodeprimidos.
- **Infiltrados mononucleares (linfocitos, macrófagos y plaquetas):** propios de las miocarditis virales.
- **Células gigantes:** miocarditis idiopática de Fiedler.
- **Tripanosomas en las células miocárdicas:** enfermedad de Chagas.
- **Granulomas no caseificantes:** sarcoidosis.

68. ¿Cuál es la clasificación etiológica de las miocardiopatías?

Las miocardiopatías se clasifican desde un punto de vista etiológico en dos grandes grupos:

- **Primarias: por una cardiopatía primaria, como la miocardiopatía congénita:** la causa de una miocardiopatía primaria puede no ser conocida. En la autopsia el diagnóstico de miocardiopatía primaria se establece tras descartar todas las causas posibles.
- **Secundarias: por una causa identificable de lesión miocárdica o una enfermedad sistémica:** las causas más importantes de miocardiopatía secundaria son la hemocromatosis, la amiloidosis, el alcohol y la deficiencia de tiamina.

69. ¿Cuáles son las formas clinicopatológicas más frecuentes de miocardiopatía?

Se describen tres formas (fig. 8-2):

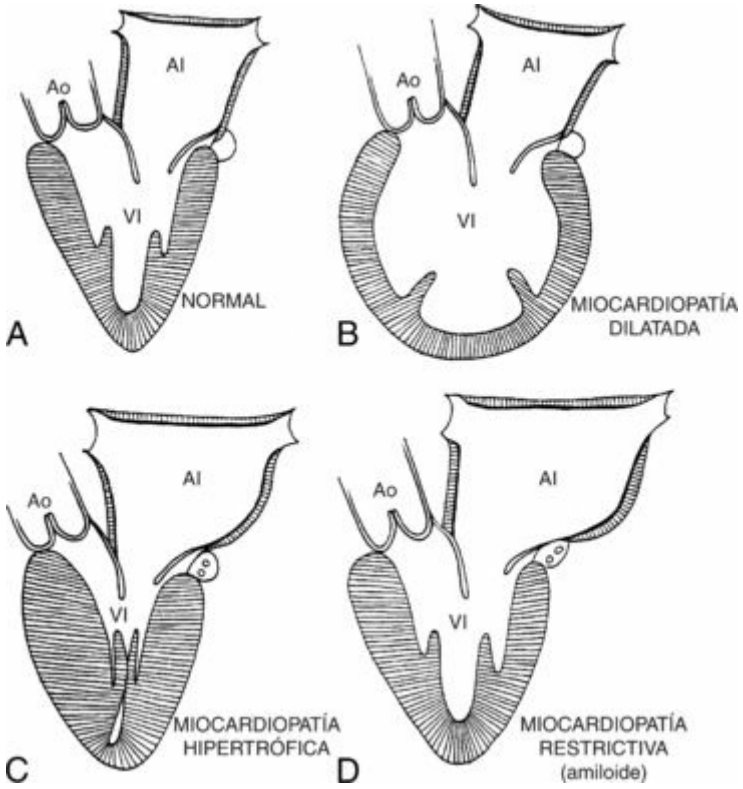


Figura 8-2. Miocardiopatías. **A,** Normal. **B,** Dilatada. **C,** Hipertrófica. **D,** Restrictiva. AI, Aurícula izquierda; Ao, aorta; VI, ventrículo izquierdo.
(Modificada de Roberts WC, Ferrans VJ: Pathologic anatomy of the cardiomyopathies. *Human Pathol* 6:289-342, 1975. Reproducida con autorización.)

▪ **Miocardiopatía dilatada:** el corazón se dilata e hipertrofia, superando los 500 g. Histológicamente se reconocen numerosas cicatrices fibrosas pequeñas que sustituyen de forma focal a las células miocárdicas (fibrosis de sustitución). Las cámaras cardíacas están dilatadas y pueden contener trombos murales.

▪ **Miocardiopatía hipertrófica:** los ventrículos muestran una importante hipertrofia, que puede reducir el volumen luminal. En algunos casos la hipertrofia del tabique ventricular es asimétrica y esto provoca una estenosis subaórtica del ventrículo izquierdo.

▪ **Miocardiopatía restrictiva:** los ventrículos se infiltran por un material extraño, que impide su dilatación.

70. Enumere las características más importantes de la miocardiopatía dilatada.

▪ Es la forma más frecuente de miocardiopatía (a pesar de todo, es una enfermedad rara).

▪ La miocardiopatía primaria es más frecuente que la secundaria (en la mayor parte de los casos se desconoce la causa). Las formas secundarias se pueden relacionar con el alcohol, la deficiencia de tiamina (cardiopatía por beriberi) y otras enfermedades poco frecuentes, como la ataxia de Friedreich.

▪ Se llama también miocardiopatía congestiva.

▪ Cursa con una insuficiencia sistólica: aumento de la presión telesistólica y el volumen diastólico.

▪ El paciente fallece a los 2 años de presentar síntomas. El tratamiento es el trasplante cardíaco.

71. Enumere las características más importantes de la miocardiopatía hipertrófica.

- La hipertrofia ventricular impide el llenado en diástole.
- Más del 50% de las miocardiopatías hipertróficas son familiares.
- Se han descrito varias mutaciones genéticas, pero la más frecuente afecta a la cadena pesada de la miosina b-cardíaca.
- La hipertrofia asimétrica del tabique se hereda como rasgo autosómico dominante en la mayor parte de los casos.

72. Enumere las características más importantes de la miocardiopatía restrictiva.

- La infiltración del miocardio por sustancias extrañas impide la dilatación diastólica y la contracción sistólica.
- En los adultos se asocia principalmente a la amiloidosis y la hemocromatosis.
- En lactantes se describe en las mucopolisacaridosis, glucogenosis tipo II (enfermedad de Pompe) y en la fibrosis endomiocárdica.

73. ¿Es la sarcoidosis una miocarditis o una miocardiopatía?

La sarcoidosis es una miocarditis granulomatosa. Los granulomas que infiltran y destruyen el miocardio provocan síntomas de una miocardiopatía restrictiva y por eso algunos libros incluyen la sarcoidosis dentro de las miocardiopatías. Esto indica que la distinción entre miocarditis y miocardiopatía suele basarse en criterios arbitrarios.

Puntos Clave: Enfermedades Del Miocardio ☑

1. Las enfermedades inflamatorias del músculo cardíaco se llama miocarditis, mientras que todos los demás procesos se llaman miocardiopatías.
2. La miocarditis se suele producir por virus.
3. Existen tres formas de miocardiopatía: dilatada, hipertrófica y restrictiva.

Pericarditis

74. ¿Cuáles son las principales variantes de pericarditis?

La pericarditis es una enfermedad frecuente, que en la mayor parte de los casos es leve y no se diagnostica. Puede ser aguda o crónica y desde un punto de vista etiológico se clasifica en:

- Infecciosa: puede ser aguda, como en las infecciones virales, o crónica, como en la tuberculosis.
- Inmunológica: se describe en la FR y el LES.
- Postinfarto (es decir, en relación con un infarto de miocardio).
- Urémica.
- Inducida por radiación.
- Relacionada con tumores (metástasis pericárdicas).

75. ¿Cuáles son las principales formas patológicas de pericarditis aguda?

La pericarditis se asocia típicamente a un exudado en la cavidad pericárdica. Se describen varias formas patológicas de pericarditis:

- **Pericarditis serosa:** en la mayor parte de los casos se relaciona con una infección viral. Se debe distinguir el líquido seroso claro del exudado, que se acumula típicamente en el espacio pericárdico en la insuficiencia cardíaca o la anasarca.
- **Pericarditis fibrinosa:** el exudado de tipo «pan y mantequilla» es típico de la FR y el LES, aunque se encuentra en la pericarditis urémica y tuberculosa. Clínicamente se reconoce por un roce de fricción pericárdica.
- **Pericarditis purulenta:** se acumula pus en el espacio pericárdico infectado por bacterias piógenas. *Streptococcus pneumoniae, S. aureus* y bacilos gramnegativos pueden invadir la cavidad pericárdica a partir de órganos torácicos adyacentes infectados (p. ej., tras una neumonía) o en el curso de una sepsis.
- **Pericarditis hemorrágica:** la hemorragia en la cavidad pericárdica suele ser no infecciosa (tras una cirugía cardíaca), aunque también puede aparecer durante la evolución de una infección bacteriana grave (pericarditis fibrinohemorrágica). Antes era un rasgo frecuente en la pericarditis tuberculosa.

76. ¿Cuáles son las principales formas patológicas de pericarditis crónica?

▪ **Pericarditiscrónica con derrame:** en este cuadro el líquido seroso persiste dentro de la cavidad pericárdica. La cantidad de líquido oscila entre 50 ml o 1 l e incluso más. Suele ser idiopática, pero también puede ser una evolución residual de la pericarditis infecciosa aguda.

▪ **Pericarditis adhesiva:** la cicatrización de una pericarditis serosa no suele generar secuelas, pero también puede producir adherencias fibrosas focales. Estas adherencias no suelen provocar síntomas clínicos.

▪ **Pericarditis fibrótica:** las cicatrices extensas desarrolladas a partir del tejido de granulación en la cavidad pericárdica son el resultado final de una pericarditis exudativa grave.

▪ **Pericarditis fibrocalcificada:** las cicatrices extensas con calcificación del tejido fibroso son una importante complicación de la pericarditis tuberculosa. Las calcificaciones se observan en la radiografía. Hoy día es una forma infrecuente.

77. ¿Qué es la pericarditis constrictiva?

La pericarditis fibrótica o fibrocalcificada puede impedir que las cámaras cardíacas se dilaten durante la diástole. Se produce así una insuficiencia cardíaca congestiva, parecida a la insuficiencia cardíaca de la miocardiopatía restrictiva. A diferencia de lo que sucede en la miocardiopatía, el corazón es pequeño.

78. ¿Qué es un taponamiento cardíaco?

Este término alude a la compresión del corazón por el acúmulo de líquido en la cavidad pericárdica. El líquido puede acumularse de forma insidiosa, como en la pericarditis crónica con derrame, o de forma súbita, como en el hemopericardio agudo. La compresión del corazón impide la dilatación diastólica de las aurículas y los ventrículos y la insuficiencia cardíaca determina un incremento de la presión retrógrada en los pulmones y la circulación venosa sistémica.

La tríada de Beck (hipotensión, aumento de la presión venosa yugular y amortiguamiento de los tonos cardíacos) es un dato clínico típico, pero es más frecuente que los pacientes sólo sufran signos de shock cardiogénico, como hipotensión, taquicardia, disnea y aumento de la presión venosa. Se reconoce pulso paradójico, que es una reducción de la presión sistólica (>10 mmHg) durante la inspiración.

79. ¿Cuáles son las causas del hemopericardio?

El hemopericardio agudo puede ser origen de un taponamiento cardíaco y de muerte, mientras que la hemorragia intrapericárdica crónica no se puede distinguir de una pericarditis con derrame. Las causas de hemorragia hacia la cavidad pericárdica incluyen:

- **Disección arterial que afecta a la raíz de la aorta:** se debe recordar que la primera porción de la aorta está situada dentro del pericardio. Por tanto, una rotura de la pared aórtica puede ocasionar una hemorragia intrapericárdica.
- **Traumatismo:** los accidentes de tráfico y otras lesiones a gran velocidad pueden romper la raíz de la aorta o el corazón.
- **Cirugía:** siempre se encuentran pequeñas cantidades de sangre en la cavidad pericárdica tras la cirugía cardíaca (estados poscardiotomía), aunque una hemorragia masiva es infrecuente.
- **Trastornos hemorrágicos:** posiblemente la trombocitopenia asociada a la leucemia sea la causa más frecuente, pero también se produce sangrado en la anemia aplásica, tras la radiación e incluso en una deficiencia grave de vitamina C.
- **Neoplasias:** los tumores malignos que infiltran la cavidad pericárdica (p. ej., los carcinomas pulmonares y esofágicos que infiltran el pericardio), las metástasis que afectan al epicardio y los infrecuentes tumores primarios del epicardio pueden provocar un derrame seroso o hemorrágico.

Neoplasias

80. ¿Cuál es la frecuencia de los tumores cardíacos?

Los tumores cardíacos primarios son tan infrecuentes que no se recogen en las estadísticas oficiales, por lo que se ignora la incidencia real. Las metástasis son mucho más frecuentes, pero incluso estos tumores secundarios son raros.

81. ¿Cuál es el tumor cardíaco primario más frecuente?

Los mixomas representan más del 50% de los tumores cardíacos primarios. La mayor parte son esporádicos, pero algunos forman parte del síndrome de Carney (tumores cutáneos y endocrinos y schwannomas).

82. Enumere los detalles más importantes de los mixomas.

- Se localizan sobre todo (80%) en la aurícula izquierda.
- Se originan en el tabique auricular que rodea la fosa oval.
- La mayor parte son pediculados, pero otros son de base amplia y sésiles. El tamaño varía, pero la mayor parte oscilan entre 5 mm y 5 cm.
- En la exploración macroscópica los mixomas son gelatinosos («mixoides»).
- A nivel histológico están constituidos por células fusiformes rodeadas de una matriz mixoide laxa.

83. ¿Cuáles son las características clínicas de los mixomas cardíacos?

- Los síntomas pueden ser inespecíficos (p. ej., fiebre, anemia y aumento de la velocidad de sedimentación globular) y con frecuencia se describen como variados.
- El tumor se puede fragmentar y ocasionar émbolos arteriales.
- El tumor puede realizar un efecto de bola sobre válvula y obstruir de forma parcial la válvula mitral. La obstrucción mitral provoca síntomas que no se pueden diferenciar de los asociados a la estenosis mitral.
- La ecocardiografía es la técnica más útil para visualizar estos tumores.

84. ¿Qué son los rabdomiomas?

Los rabdomiomas (tumores benignos del músculo estriado del miocardio) son el segundo tumor cardíaco primario más frecuente. Son típicos de lactantes y niños.

85. ¿Cuáles son los tumores malignos más frecuentes del corazón?

Los tumores malignos primarios cardíacos son muy infrecuentes. A nivel histológico se corresponden con sarcomas (angiosarcomas) o mesoteliomas. Las metástasis de los tumores malignos originados en otros órganos son 50-100 veces más frecuentes que los tumores cardíacos primarios tanto benignos como malignos. Las metástasis se suelen originar en tumores malignos primarios de pulmón y mama. Los melanomas también suelen provocar metástasis cardíacas. Las metástasis pueden crecer a cualquier nivel del corazón, pero son más frecuentes en el pericardio.

Puntos Clave: Pericarditis ☑

1. La pericarditis puede ser aguda o crónica.
2. La pericarditis se puede clasificar según la etiología (p. ej., viral, bacteriana e inmunológica) o según la histología (p. ej., serosa o purulenta).
3. El hemopericardio agudo produce taponamiento cardíaco con muerte del paciente.

Cardiopatías Congénitas

86. ¿Cuál es la frecuencia de las malformaciones cardíacas congénitas?

Las malformaciones congénitas del corazón y los grandes vasos son frecuentes y se encuentran en 6-8 de cada 1.000 recién nacidos. Las cardiopatías congénitas (CPC) son la forma más frecuente de cardiopatía en los niños.

87. ¿Producen todas las CPC clínica en la infancia?

Algunas malformaciones congénitas se ponen de manifiesto al nacer o durante la lactancia, mientras que otras se reconocen en la primera infancia y aún otras permanecen asintomáticas durante casi toda la vida y sólo se reconocen en fases tardías de la vida. Los mejores ejemplos de CPC diagnosticados durante la lactancia y la infancia son:

- **Válvula aórtica bicúspide estenótica:** se encuentra en el 1-2% de la población general. Dados los cambios hemodinámicos secundarios a la alteración valvular, las válvulas suelen degenerarse y se calcifican y es una causa importante de estenosis aórtica calcificada en las fases avanzadas de la vida adulta.
- **Prolapso de la válvula mitral («válvula mitral floja»):** se produce en el 2-3% de los adultos y se suele diagnosticar en la adolescencia o los primeros años de la edad adulta.

88. ¿Cuáles son las CPC más frecuentes en la lactancia e infancia?

Aunque existen cientos de CPC, 12 enfermedades fundamentales representan la mayor parte de las que se diagnostican durante la lactancia y la infancia. Dentro de ellas, las más frecuentes son:

- Comunicación interventricular (30%).
- Tetralogía de Fallot (10%).
- Comunicación interauricular (8%).
- Conducto arterioso persistente (8%).
- Coartación de la aorta (6%).
- Transposición de los grandes vasos (5%).

89. Enumere los rasgos más importantes sobre las causas de las CPC.

- Se desconoce la causa en más del 90% de los casos.
- Los casos familiares sugieren una herencia poligénica en algunos pacientes.
- La exposición intrauterina al virus de la rubéola (infrecuente en Estados Unidos en el momento actual) y al alcohol.
- Aumento de la incidencia de síndromes cromosómicos (p. ej., síndromes de Down y Turner) que sugiere una asociación entre las alteraciones cromosómicas y las malformaciones cardíacas.

90. ¿Cuál es la clasificación clínica de las CPC?

Se reconocen tres grupos de malformaciones según existan defectos en el tabique entre los dos lados del corazón y si existe un cortocircuito de sangre o no:

- Malformaciones con cortocircuito izquierda-derecha (acianógenas):
  - Comunicación interauricular.
  - Comunicación interventricular.
- Malformaciones con cortocircuito derecha-izquierda (cianosis precoz):
  - Tetralogía de Fallot.
  - Malformaciones sin cortocircuito.
- Coartación de aorta.

91. Enumere cinco CPC que debuten con cianosis precoz en el momento del parto o poco después.

Cinco enfermedades cursan con cianosis precoz:

- Tetralogía de Fallot (la más frecuente).
- Transposición de los grandes vasos (la aorta se origina en el ventrículo derecho y la arteria pulmonar en el ventrículo izquierdo).
- Tronco arterioso común (las arterias aorta y pulmonar no están separadas entre ellas y forman un vaso único que pasa por encima de los dos ventrículos).
- Atresia de la válvula tricúspide (asociada a comunicación interauricular).
- Retorno anómalo total de las venas pulmonares (la sangre oxigenada regresa a la aurícula derecha en lugar de a la izquierda).

Puntos Clave: Neoplasias ☑

1. Los tumores cardíacos son raros.
2. El tumor benigno primario más frecuente en el corazón es el mixoma de la aurícula izquierda, mientras que las metástasis son los tumores malignos más frecuentes.

92. Indique algunas de las características de la comunicación interventricular.

▪ Se trata de la CPC más frecuente (30%).

▪ Suele afectar a la parte superior del tabique (parte membranosa; 80%). Las comunicaciones en el tabique muscular son menos frecuentes, aunque pueden ser múltiples.

▪ Las comunicaciones pequeñas (50% del total) se reconocen por un soplo pansistólico de tono alto (enfermedad de Roger). Se suelen cerrar de forma espontánea en los 2 primeros años de vida.

▪ El cortocircuito inicialmente es izquierda-derecha y provoca hipertensión pulmonar con hipertrofia ventricular derecha.

▪ La inversión del cortocircuito se produce cuando la hipertensión pulmonar supera la presión en la aorta.

▪ La inversión cambia el cortocircuito de izquierda-derecha a derecha-izquierda (síndrome de Eisenmenger) y produce cianosis (cianosis tardía).

93. Indique algunas de las características de la comunicación interauricular (CIA).

- La CIA supone el 10% de todas las CPC.
- Puede presentarse de varias formas según la parte del tabique afectada.
- La comunicación de tipo ostium secundum se localiza en la fosa oval y es la forma más frecuente de CIA (90%).
- La comunicación de tipo ostium primum afecta a la parte inferior del tabique y se puede asociar a malformaciones en la válvula mitral.
- La malformación de tipo seno venoso se localiza en la entrada de la vena cava superior en la aurícula derecha.
- El cortocircuito es izquierda-derecha y provoca menos problemas que la comunicación interventricular (CIV).
- La hipertensión pulmonar y la insuficiencia cardíaca se producen en el 10% de los casos.
- La CIA se suele diagnosticar en los primeros años de la vida adulta (posiblemente es la CPC que con más frecuencia se diagnostica en adultos).

94. ¿Cuáles son los componentes anatómicos de la tetralogía de Fallot?

Como su propio nombre indica, en esta malformación se encuentran cuatro alteraciones patológicas (fig. 8-3):

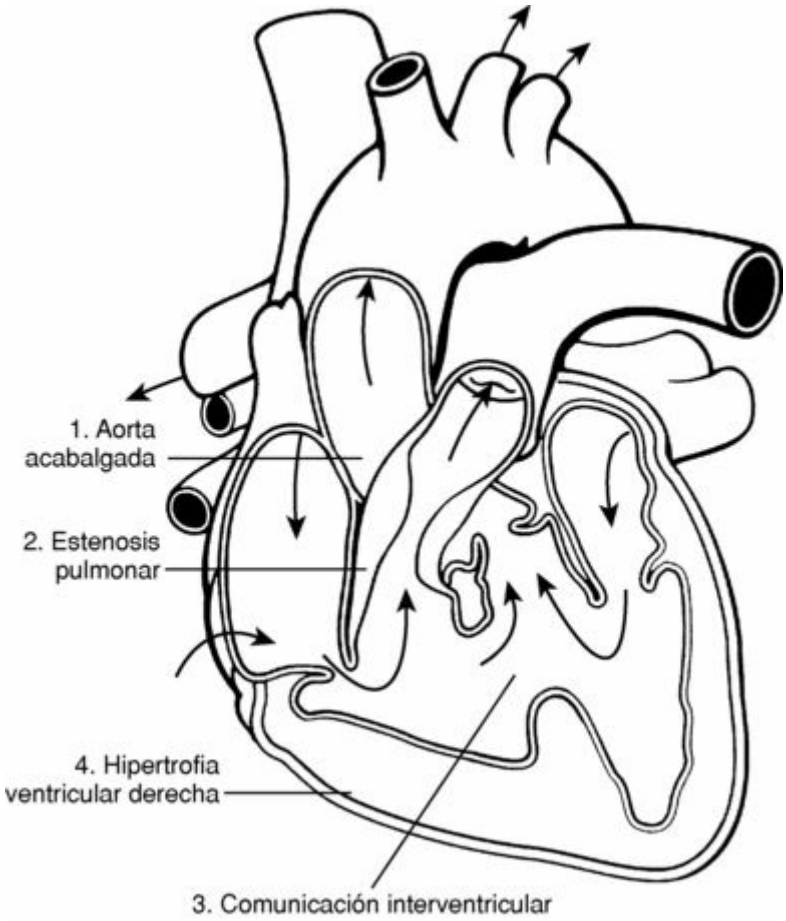


Figura 8-3. Tetralogía de Fallot.
(Modificada de Damjanov I: *Pathology for the Health Professions*. St. Louis, Saunders, 2006, pág. 144.)

- CIV.
- Estenosis de la arteria pulmonar.
- Aorta que se acabalga sobre la CIV.
- Hipertrofia ventricular derecha.

95. Explique la fisiopatología de la tetralogía de Fallot.

El estrechamiento de la arteria pulmonar impide que la sangre venosa llegue a los pulmones. Sin embargo, la sangre venosa no oxigenada pasa a la aorta situada encima de la CIV a través de la misma y por eso este vaso recibe sangre de ambos ventrículos. La entrada de sangre venosa a la aorta produce cianosis e hipoxia generalizada. Además de los complejos hallazgos cardiológicos, otros datos clínicos son:

- Cianosis (coloración azulada de piel y mucosas, evidente al nacer. En algunos lactantes, la cianosis aparece con una frecuencia variable tras el parto, aunque en la mayoría de los niños resulta evidente a los 4 meses de vida).
- Crisis de hipoxemia (estas crisis se caracterizan por una cianosis más intensa o disnea. Los niños pueden desmayarse o perder el conocimiento).
- Retraso del crecimiento.
- Posición en cuclillas, que suelen adoptar los niños mayores.
- Acropaquias digitales.

96. ¿Cuál es el pronóstico de la tetralogía de Fallot?

Algunos niños fallecen durante el primer año de vida. Los niños que sobreviven muestran signos iniciales de mejoría, pero el trastorno se suele deteriorar durante la segunda o tercera décadas de la vida. La muerte se debe a una anoxia prolongada, infecciones más frecuentes y accidentes cerebrovasculares de origen tromboembólico. Los niños con formas leves de enfermedad, que se llaman formas acianógenas, pueden vivir una vida relativamente normal. Se recomienda la cirugía como tratamiento de elección en la mayor parte de los casos, pero se asocia a una mortalidad que oscila entre el 3 y el 15%.

97. ¿Qué es una coartación de la aorta?

La coartación de la aorta se caracteriza por un estrechamiento de la misma. Se describen dos variantes:

- **Variante del lactante:** en esta forma el cayado aórtico y la aorta ascendente se encuentran muy estenosadas. El conducto arterioso no sufre atresia y sirve como derivación para que la sangre llegue a la aorta situada distal a la estenosis. La mayor parte de los lactantes no consigue sobrevivir salvo que se realice la corrección quirúrgica del defecto. La cabeza y las extremidades superiores sufren hipoxia, mientras que las partes inferiores del cuerpo (que reciben la sangre venosa a través del conducto arterioso persistente) están cianóticas.
- **Variante del adulto:** la estenosis del cayado de la aorta se produce enfrente del lugar de entrada del conducto arterioso, que experimenta una atresia normal. Dada la estenosis de la aorta se produce hipertensión en la cabeza y las extremidades superiores (es decir, las regionescorporales irrigadas por las arterias que se originan en el cayado de la aorta). Las regio-nes del cuerpo situadas distales a la obstrucción sufren hipoxia y la presión arterial medida en laspiernas es inferior a la medida en los brazos. Se desarrolla circulación colateral a través de las arterias mamarias internas, de forma que la sangre arterial procedente de ramas de las arterias subclavias puede aportar oxígeno a la aorta distal a la obstrucción. Las colaterales pueden involucrar a las arterias intercostales, que producen escotaduras en las costillas.

98. ¿Qué es el conducto arterioso persistente?

El conducto arterioso es un vaso sanguíneo fetal normal que permite que la sangre del sistema venoso no atraviese los pulmones. Tras el parto, el conducto se atresia y se transforma en una estrecha banda de tejido conjuntivo. La oclusión tardía del conducto es un hallazgo frecuente en los lactantes prematuros. El conducto se mantiene abierto con prostaglandinas (PGE2) y se puede acelerar el cierre mediante la inyección de inhibidores de la PGE2, como la indometacina.

Si el conducto arterioso no se cierra, servirá como un trayecto para el reflujo de la sangre arterial desde la aorta hacia la arteria pulmonar. Este cortocircuito izquierda-derecha se asocia a un soplo «de maquinaria» de tono alto. Aparece una hipertensión pulmonar.

Puntos Clave: Malformaciones Cardíacas Congénitas ☑

1. Las malformaciones cardíacas congénitas son un tipo importante de cardiopatía en lactantes y niños.
2. Las cardiopatías congénitas se clasifican en tres grandes grupos: las asociadas a cortocircuito izquierda-derecha o acianógenas; las que tienen cortocircuito derecha-izquierda, que se llaman cianógenas; y las que no tienen cortocircuitos entre la mitad derecha e izquierda del corazón.
3. La cardiopatía congénita acianógena más importante es la comunicación interventricular y la cianógena es la tetralogía de Fallot.

99. ¿Qué hallazgos clínicos son frecuentes en niños con una CPC?

- Insuficiencia cardíaca: los corazones defectuosos no funcionan con la misma eficiencia que un corazón normal. Además, suelen estar sobrecargados y se tienen que esforzar más.
- Isquemia crónica: la perfusión inadecuada de los tejidos y la hipoxia por una oxigenación inadecuada de la sangre provoca retraso del crecimiento, fatigabilidad fácil y somnolencia.
- Se describe una incidencia aumentada de endocarditis.
- Se describe una incidencia aumentada de trombosis.

Páginas En Internet

http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/heartdiseases.html

http://www-medlib.med.utah.edu/WebPath/webpath.html#MENU

http://www.americanheart.org

http://www.mayoclinic.com/health/heart-disease/HB99999

Bibliografía

1. Burke, A.; Jendy Jr, J.; Virmani, R., Cardiac tumours: an update: Cardiac tumours, *Heart* **94** (2008) 117–123.
2. Burke, A.P.; Virmani, R., Pathophysiology of acute myocardial infarction, *Med Clin North Am* **91** (2007) 553–572.
3. Goyle, K.K.; Walling, A.D., Diagnosing pericarditis, *Am Fam Physician* **66** (2003) 1695–1702.
4. Hurst, R.T.; Lee, R.W., Increased incidence of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus: mechanisms and management, *Ann Intern Med* **139** (2003) 824–834.
5. Klatt, E.C., Cardiovascular pathology in AIDS, *Adv Cardiol* **40** (2003) 23–48.
6. Kolodgie, F.D.; Burke, A.P.; Nakazawa, G.; Cheng, Q.; Xu, X.; Virmani, R., Free cholesterol in atherosclerotic plaques: where does it come from?*Curr Opin Lipidol* **18** (2007) 500–507.
7. Kolodgie, F.D.; Nakazawa, G.; Sangiorgi, G.; Ladich, E.; Burke, A.P.; Virmani, R., Pathology of atherosclerosis and stenting, *Neuroimaging Clin N Am* **17** (2007) 285–301.
8. Lusis, A.J., Genetic factors in cardiovascular disease. 10 questions., *Trends Cardiovasc Med* **3** (2003) 309–316.
9. Oakley, C.M., Myocarditis, pericarditis and other pericardial diseases, *Heart* **84** (2000) 449–454.

10. Sexton, D.J.; Spelman, D., Current best practices and guidelines. Assessment and management of complications in infective endocarditis, *Infect Dis Clin North Am* **16** (2002) 507–521.
11. Stollerman, G.H., Rheumatic fever, *Lancet* **349** (1997) 935–942.

Capítulo 9. Los Sistemas Hematopoyético y Linfoide

Marin Nola, MD, PhD and Snježana Dotlić, MD

1. ¿Cuáles son las enfermedades más importantes de los sistemas hematopoyético y linfoide?

- Anemia.
- Policitemia.
- Leucemia.
- Leucopenia.
- Linfoma no Hodgkin.
- Enfermedad de Hodgkin.
- Mieloma múltiple.
- Linfopenia y cuadros de inmunodeficiencia.
- Trastornos hemorrágicos.

Trastornos De Los Hematíes

2. Defina anemia.

La anemia es una reducción de la masa de hematíes y el contenido de hemoglobina en la sangre. Se puede diagnosticar mediante la demostración de una reducción de algunos parámetros:

- Concentración de hemoglobina.
- Hematocrito.
- Recuento de eritrocitos.

Se debe recordar que una hiperhidratación secundaria a la retención de líquidos puede expandir el volumen plasmático y que la pérdida de líquidos puede reducir el volumen plasmático. Estos procesos se llaman hemodilución y hemoconcentración, respectivamente. No se debe confundir la hemodilución con la anemia.

3. ¿Cuáles son las mejores pruebas hematológicas para diagnosticar una anemia?

- Recuento de eritrocitos:
  - Hemoglobina.
  - Hematocrito.
- Índices de los hematíes:
  - Volumen corpuscular medio (VCM).
  - Hemoglobina corpuscular media (HCM).
  - Concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM).
- Anchura de la distribución de los hematíes.
- Recuento de leucocitos.
- Recuento de plaquetas.
- Morfología celular.
- Recuento de reticulocitos.
- Estudios sobre las reservas de hierro:
- Hierro sérico.
- Capacidad total de captación de hierro.
- Ferritina sérica, contenido medular de hierro.
- Estudios de médula ósea:
- Aspirado.
- Biopsia.

4. Enumere tres grupos fundamentales de anemia según la etiología y la patogenia.

▪ Anemia por pérdida de sangre:

• Hemorragia aguda: sangrado masivo por rotura de vasos, heridas y traumatismos.

• Pérdida crónica de sangre: lesiones sangrantes del tubo digestivo y alteraciones ginecológicas.

▪ Anemia por aumento de la velocidad de destrucción de los hematíes (anemia hemolítica):

• Alteraciones intrínsecas (intracorpusculares) de los hematíes:

- Hereditarias:

- Trastornos de la membrana de los hematíes: esferocitosis hereditaria.

- Deficiencias de enzimas de los hematíes: deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

- Trastornos de la síntesis de hemoglobina: drepanocitosis y síndromes de talasemia.

- Adquiridas:

- Hemoglobinuria paroxística nocturna.

• Extrínsecas (extracorpusculares):

- Mediada por anticuerpos; reacción transfusional, eritroblastosis fetal y anemia hemolítica inmunitaria.

- Lesiones mecánicas de los hematíes: anemia hemolítica microangiopática.

▪ Anemia por alteraciones en la producción de hematíes:

• Alteraciones de la proliferación y diferenciación de las células madre; anemia aplásica y aplasia pura de los hematíes.

• Trastornos de la proliferación y maduración de los eritroblastos:

- Síntesis defectuosa del ADN: anemia megaloblástica.

- Síntesis de hemoglobina defectuosa; deficiencia de hierro y talasemia.

- Mecanismo desconocido o múltiple: anemia de las infecciones crónicas y anemia en la mieloptisis.

5. ¿Cómo se clasifican las anemias según el tamaño y forma de los hematíes y el contenido en hemoglobina?

- Según el tamaño de los hematíes:
  - Microcíticas (hematíes pequeños).
  - Normocíticas (normales).
  - Macrocíticas (grandes).
- Según el grado de hemoglobinización, que condiciona el color de los hematíes:
  - Hipocrómicas (color disminuido).
  - Normocrómicas (color normal).
- Según la forma de los hematíes.

Véase la tabla 9-1 y la figura 9-1.

TABLA 9-1 Morfología de Los Hematíes Anómalos

Alteración	Características	Importancia
Anisocitosis	Variación del tamaño de los hematíes	Inespecífica
Poiquilocitosis	Variación de la forma de los hematíes	Inespecífica
Dianocitos	Aspecto en diana	Talasemia, hemoglobinopatías
Drepanocitos	Bipolar (en forma de hoz)	Hematíes de la drepanocitosis
Esquistocitos	Fragmentos de hematíes	Anemia hemolítica microangiopática
Dacriocitos	Hematíes en forma de raqueta de tenis o lágrima	Mielofibrosis, anemias graves
Esferocitos	Hematíes esféricos con hemoglobina densa en su seno	Esferocitosis hereditaria, alcoholismo
Células mordidas	Semicírculo liso tomado de un margen	Deficiencia de G6PD

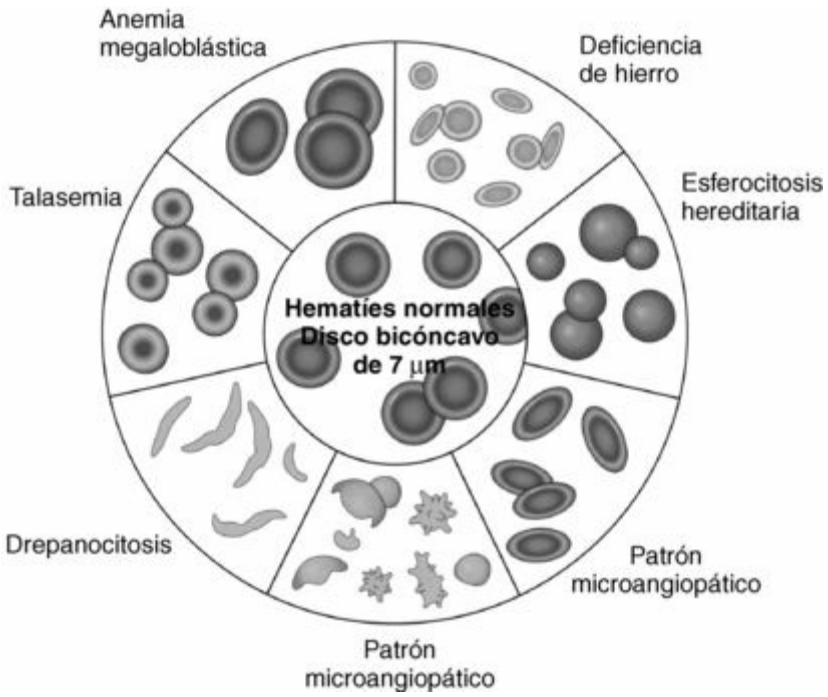


Figura 9-1. Morfología de los hematíes en distintos tipos de anemia.
(Modificada de Damjanov I: *Pathology for Health Professions*, 3.ª ed., St. Louis, Mosby, 2006.)

6. Defina los principales parámetros hematológicos.

- Hematocrito.
- El cociente entre los hematíes y el plasma expresado en porcentajes:
  - En la anemia el hematocrito está bajo y en la policitemia está elevado.
  - Valores normales: varones, 39-49%; mujeres, 33-43%.
- VCM de los eritrocitos:
  - Volumen medio calculado de un solo hematíe (hematocrito/recuento de eritrocitos).
  - Según el VCM las anemias se pueden dividir en microcíticas, normocíticas o ma-crocíticas.
  - Valores normales: 76-100 femtolitros o μ cúbicas.
- HCM:
  - Contenido medio de hemoglobina en cada hematíe (hemoglobina/recuento de eritrocitos).
  - Según la HCM, se puede clasificar la anemia como hipocrómica o normocrómica.
  - Valores normales: 27-33 pg.
- CHCM:
  - Concentración media de hemoglobina en un volumen de eritrocitos (hemoglobina/hematocrito).
  - Según la CHCM, la anemia se clasifica en hipocrómica, normocrómica o hipercrómica.
  - Valores normales: 33-37 g/dl.
  - A diferencia de la HCM, en la CHCM se tiene en cuenta el tamaño de los eritrocitos, lo cual reduce el riesgo de obtener resultados falsos en casos con baja concentración de hemoglobina o cuando los eritrocitos son pequeños.

7. Comente el uso en clínica del recuento de reticulocitos.

El reticulocito es un estadio de la maduración de los hematíes, que aparece habitualmente en la médula y la sangre. En condiciones normales, la sangre periférica debe contener menos del 1,5% de reticulocitos, pero en algunos pacientes con anemia este recuento aumenta. El recuento de reticulocitos se utiliza para valorar la capacidad de la médula de aumentar la producción de hematíes en respuesta a la demanda aumentada. Según el recuento de reticulocitos, las anemias se clasifican en arregenerativas y regenerativas.

- **Arregenerativas:** los pacientes con anemia secundaria a defectos de la proliferación o maduración de los hematíes suelen tener bajos recuentos de reticulocitos. Por ejemplo, los pacientes con anemia perniciosa tienen reticulocitos bajos, que aumentan tras el tratamiento con vitamina B_{12}.
- **Regenerativa:** los pacientes con anemia secundaria a una menor supervivencia de los eritrocitos con una respuesta proliferativa medular normal suelen tener reticulocitosis en sangre periférica. Si el grado de reticulocitosis es adecuado para reponer los eritrocitos perdidos, se dice que la anemia está compensada.

8. Enumere los signos y síntomas comunes a todas las variantes de anemia.

- Palidez de piel y mucosas (p. ej., conjuntiva).
- Fatigabilidad fácil y disnea a los esfuerzos leves.
- Coiloniquia, concavidad de las uñas en forma de cuchara, con fragilidad de las mismas; es un rasgo propio de una anemia prolongada, que no se suele encontrar hoy día.
- La hipoxia del sistema nervioso central produce cefaleas, visión borrosa y mareos.

9. ¿Existen alteraciones tisulares patológicas características de la anemia en general?

No. La mayor parte de los cambios tisulares por anemia son inespecíficos. Entre ellos se incluyen las consecuencias de la isquemia e hipoxia leves prolongadas, como el cambio graso de las células cardíacas y hepáticas. Una anemia prolongada y grave produce pérdida de neuronas en el encéfalo, pero esta pérdida no se reconoce con facilidad en los cortes histológicos convencionales.

10. Describa los cambios hematológicos típicos tras una pérdida aguda masiva de sangre.

La pérdida masiva de sangre puede causar shock e incluso la muerte. Si el paciente sobrevive, el volumen de sangre se recupera con rapidez mediante la entrada de agua desde los espacios intersticiales a la circulación. Esta redistribución del agua determina la hemodilución, que reduce el hematocrito. El recuento de hematíes en este momento suele mostrar anemia, que se caracteriza por ser normocítica y normocrómica. Puede aparecer trombocitosis y leucocitosis en la sangre periférica por la movilización de estas células desde las reservas marginales. Unos pocos días después aparece en sangre una reticulocitosis reactiva; está mediada por la eritropoyetina liberada en los riñones en respuesta a la baja tensión de oxígeno de la sangre que contiene pocos hematíes. La reticulocitosis alcanza valores máximos a los 7-10 días de la hemorragia y puede llegar al 10-15% (es decir, 10 veces por encima de las concentraciones normales).

11. ¿Cómo produce anemia la pérdida crónica de sangre?

La pérdida crónica de sangre provoca una pérdida de hierro, pero la anemia sólo aparece si la velocidad de la pérdida supera la capacidad regenerativa de la médula o cuando se produce un agotamiento importante de las reservas de hierro. La anemia por sangrado crónico es frecuente en las mujeres en edad reproductiva, que pierden unos 70 ml de sangre con cada regla. Los embarazos y partos frecuentes son una causa importante de anemia. Las enfermedades digestivas son la causa más frecuente de anemia por deficiencia de hierro en los varones. A pesar de todo, en todos los pacientes con anemia por deficiencia de hierro se deben hacer pruebas para detectar sangre oculta en heces y orina.

12. Enumere las tres características comunes a todas las formas de anemia he-molítica más frecuentes.

- Destrucción prematura de eritrocitos, que sobreviven menos de los 120 días normales.
- Acumulación de productos de degradación de la hemoglobina (p. ej., hemosiderina) en las células fagocíticas.
- Notable aumento de la eritropoyesis compensadora en la médula ósea estimulada por la eritropoyetina.

13. ¿Qué diferencia la hemólisis intravascular y extravascular?

▪ **Hemólisis intravascular:** es raro que se produzca una lisis significativa de los eritrocitos dentro de los espacios vasculares. En la hemólisis intravascular, los eritrocitos normales se lesionan mediante:

• Agresión mecánica:

- Válvulas cardíacas mecánicas.
- Trombos dentro de la microcirculación.

• Fijación del complemento en los hematíes:

- Transfusión de sangre no compatible.

• Factores tóxicos exógenos o infecciones:

- Paludismo por Plasmodium falciparum.
- Sepsis por clostridios.

▪ **Hemólisis extravascular:** la destrucción prematura de los eritrocitos suele ocurrir dentro del sistema mononuclear fagocítico del bazo y el hígado. En la hemólisis extravascular los eritrocitos se destruyen porque:

• Se consideran «extraños» por la unión a ellos de autoanticuerpos (en la anemia hemolítica autoinmunitaria).

• Se hacen menos deformables, como en la drepanocitosis o la esferocitosis hereditaria.

En ambos tipos de hemólisis se produce anemia e ictericia. La hemoglobinemia y la hemoglobinuria sólo se producen en la hemólisis intravascular. La hipertrofia del sistema mononuclear fagocítico y la consiguiente esplenomegalia sólo se producen en las hemólisis extravasculares.

14. ¿Cuáles son las principales características de la hemólisis intravascular?

▪ **Ictericia:** se debe a la formación excesiva de bilirrubina no conjugada a partir de la porción hemo de la hemoglobina. La bilirrubina no conjugada se liga a la albúmina y no aparece en la orina.

▪ **Hemoglobinemia:** se debe a la liberación de hemoglobina libre de los hematíes. La hemoglobina libre se une a la haptoglobina, lo que impide su excreción en la orina. El complejo hemoglobina-haptoglobina se elimina con facilidad por el sistema mononuclear fagocítico. En consecuencia, la concentración de haptoglobina en la sangre se reducirá. La reducción de la haptoglobina sérica es un signo fiable de hemólisis intravascular.

▪ **Methemalbuminemia:** cuando se agota la haptoglobina sérica, la hemoglobina libre o no ligada se oxida con rapidez, en parte a methemoglobina, que se une a la albúmina y forma la methemalbúmina.

▪ **Hemoglobinuria:** la hemoglobina aparece en la orina cuando se supera la capacidad de unión de la haptoglobina y se filtra hemoglobina libre a través de los glomérulos. Tanto la hemoglobina como la methemoglobina se excretan a través de los riñones y dan un color pardo-rojizo a la orina.

▪ **Hemosiderinuria:** la hemosiderina de la orina se produce por la degradación de la hemoglobina en los túbulos renales.

15. ¿Cuál es el mecanismo de la hiperplasia eritroide en la médula ósea en la anemia hemolítica?

Todos los tipos de anemia hemolítica se asocian a una destrucción prematura de los eritrocitos. La consiguiente anemia y saturación reducida de oxígeno en la sangre estimulan la producción renal de eritropoyetina, que aumenta el número de normoblastos en la médula y ocasiona una reticulocitosis manifiesta en la sangre periférica.

16. Enumere los hallazgos patológicos frecuentes en los tejidos de todas las formas de anemia hemolítica crónica.

- Aumento del número de normoblastos en la médula ósea.
- Reticulocitosis llamativa en la sangre periférica.
- Formación de cálculos pigmentados (colelitiasis) secundaria al aumento de las concentraciones de bilirrubina cuando se excreta por el hígado.
- Hemosiderosis debida a la acumulación de hemosiderina en el sistema mononuclear fagocítico en las anemias de larga evolución (la hemosiderina se acumula en parte por la hemosiderina liberada por los hematíes dañados y en parte por las transfusiones que estos pacientes suelen recibir de forma habitual).

17. ¿Cuál es la diferencia entre la anemia secundaria a factores extrínsecos (defectos extracorpusculares) y la secundaria a factores intrínsecos (defectos intracorpusculares)?

Dado que la clasificación de los trastornos hemolíticos intra y extravasculares no resulta del todo satisfactoria, se propone una clasificación basada en la causa subyacente de la destrucción de los hematíes:

- Extracorpuscular:
  - De causa extrínseca.
  - Trastornos adquiridos (p. ej., mediados por anticuerpos, traumatismos mecánicos de los hematíes, infecciones y lesiones químicas).
- Intracorpuscular:
  - Trastornos hereditarios (p. ej., trastornos de la membrana de los hematíes, deficiencias enzimáticas de los hematíes y trastornos de la síntesis de hemoglobina).
  - Trastornos adquiridos (p. ej., hemoglobinuria paroxística nocturna).

Puntos Clave: Hematología y Trastornos de Los Hematíes ☑

1. La hematología analiza las enfermedades de los hematíes, plaquetas, factores de la coagulación de la sangre, leucocitos y células linfoides.
2. La anemia es la reducción de la masa de hematíes y el contenido de hemoglobina de la sangre, lo que disminuye la capacidad de transportar oxígeno de la sangre.
3. La anemia se puede clasificar en tres grupos por la etiología: anemia por pérdida de sangre, anemia hemolítica y anemia por alteración de la producción de hematíes.
4. Las anemias hemolíticas se producen por defectos inherentes de los hematíes o por anticuerpos u otras causas extracorpusculares.
5. La producción de hematíes se altera en la deficiencia de hierro, vitamina B_{12} y ácido fólico o como consecuencia de una insuficiencia medular en la anemia aplásica.
6. Existen dos tipos de policitemia: la policitemia vera, que es un proceso neoplásico, y la policitemia secundaria, que se debe a una estimulación excesiva de los precursores de los hematíes por la eritropoyetina.

18. ¿Qué es la esferocitosis hereditaria?

La esferocitosis hereditaria (EH) se debe a varios defectos hereditarios del esqueleto de la membrana de los hematíes, que condicionan que los hematíes sean esferoideos (redondos) y que se deformen menos durante su paso por los sinusoides esplénicos. Los hematíes esféricos muestran una mayor tendencia al secuestro y destrucción en el bazo, lo que determina una hemólisis intracorpuscular.

19. ¿Cuáles son los defectos moleculares concretos en la EH?

El citoesqueleto normal de la membrana de los eritrocitos está constituido por diversas proteínas, entre las cuales destacan por su importancia la α y β espectrina, la anquirina, la actina y proteínas que se llaman banda 4.1 y 3 (fig. 9-2). Estas proteínas se encargan en conjunto de mantener la forma bicóncava normal de los hematíes. La mutación del gen de la anquirina es el defecto más frecuente en la EH autosómica dominante y las mutaciones del gen que codifica la proteína de la banda 3 suponen un 20% de los casos. Los genes que codifican otras proteínas del citoesqueleto sufren mutaciones con menos frecuencia.

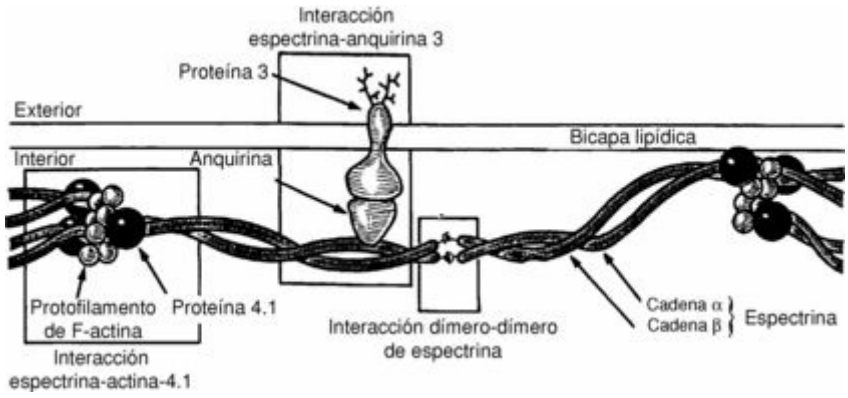


Figura 9-2. Representación esquemática del citoesqueleto del eritrocito.
(De Palek J, Lux SE: The red cell membrane skeletal defects in hereditary hemolytic anemias. *Semin Hematol* 20:189, 1983.)

20. ¿Cuál es la frecuencia de EH y cómo se hereda?

La prevalencia de EH alcanza 1 de cada 5.000 personas de raza blanca de origen de Europa del Norte. El patrón de herencia es autosómico dominante en un 75% de los casos. La forma autosómica recesiva es menos frecuente, pero es mucho más grave que la autosómica dominante.

21. Describa los hallazgos patológicos de la EH.

Los cambios más prominentes se producen en la sangre periférica, la médula ósea y el bazo:

- **Frotis de sangre periférica:** los hematíes se hacen esféricos y aparecen uniformemente rojos en los frotis convencionales (esferocitosis). Falta la palidez central, que se explica por la concavidad central. Aunque esta morfología de los hematíes es característica, no es patognomónica de la EH y se puede encontrar también en las anemias hemolíticas autoinmunitarias.
- **Médula ósea:** la biopsia de médula ósea muestra hiperplasia eritroide con aumento del número de normoblastos.
- **Bazo:**
  - Se produce una esplenomegalia de tamaño moderado (500-1.000 g) por la congestión notable de los cordones de pulpa roja. Los senos están virtualmente vacíos.
  - Se puede ver eritrofagocitosis dentro de los cordones congestionados.
  - Es llamativa la hemosiderosis de la pulpa roja esplénica y se asocia de forma característica a hemosiderosis hepática.
- **Sistema biliar:** se encuentran cálculos biliares pigmentados en el 40-50% de los adultos afectados.

22. ¿Cómo se diagnostica la esferocitosis hereditaria en clínica?

El diagnóstico se basa en:

- Antecedentes familiares para demostrar la herencia autosómica dominante o recesiva.
- Los hallazgos de laboratorio incluyen esferocitosis, aumento de la fragilidad osmótica de los hematíes e hiperbilirrubinemia (se puede encontrar lisis osmótica de los hematíes en dos tercios de los pacientes, que se puede inducir sometiendo in vitro los hematíes de los pacientes en una solución salina hipotónica. Como los hematíes esféricos no se pueden expandir más, la entrada de agua favorece su rotura precoz).
- Las manifestaciones clínicas incluyen anemia, ictericia leve y esplenomegalia.

23. ¿Cómo evoluciona clínicamente la esferocitosis hereditaria?

La gravedad de la enfermedad es variable según los individuos:

- En una minoría de los casos, la esferocitosis hereditaria aparece desde el nacimiento con ictericia grave, que obliga a una transfusión de intercambio.
- Un 20-30% de los pacientes son asintomáticos por tener una mayor eritropoyesis compensadora.
- La mayoría de ellos sufre una anemia crónica leve a moderada. Esta evolución clínica más o menos estable se puede agravar por infecciones intercurrentes, que reducen la formación de eritrocitos (crisis aplásica) o aumentan la destrucción de eritrocitos (crisis hemolítica). La formación de cálculos pigmentados en la vesícula también produce síntomas.

24. Explique por qué la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) produce anemia hemolítica.

La exposición de los hematíes a fármacos o toxinas que generan radicales del oxígeno es compensada por el glutatión reducido. Para formar este antioxidante, las células deben aumentar la degradación de la glucosa mediante la derivación de la hexosa monofosfato. La G6PD es una enzima que juega un papel esencial dentro de esta vía metabólica y que resulta fundamental para mantener el glutatión en su forma activa. Los eritrocitos con deficiencia de G6PD son menos resistentes a las lesiones por oxidantes y cualquier exposición a los mismos producirá hemólisis.

25. ¿Qué se debe saber sobre la deficiencia de G6PD?

▪ Se trata de un trastorno ligado al cromosoma X, que comprende más de 350 variantes y que afecta de forma exclusiva a los varones.

▪ Muestra variabilidad geográfica. Es más prevalente en los países mediterráneos y en África occidental y en americanos cuyos antecesores eran originarios de estas regiones.

▪ La prevalencia global es 1 de cada 1.000 personas, aunque es más frecuente en algunas poblaciones (p. ej., afroamericanos, 15%).

▪ Diversos oxidantes pueden inducir hemólisis:

- Los radicales libres del oxígeno generados por los leucocitos durante las infecciones.
- Fármacos (antipalúdicos, como primaquina, cloroquina, sulfonamidas y nitrofurantoína).
- Las habas (lo que justifica el nombre popular de este proceso, favismo).

▪ Los hallazgos de laboratorio incluyen anemia, hemoglobinemia y en ocasiones hemoglobinuria. Los frotis de sangre periférica muestran cuerpos de Heinz y células mordidas. Los cuerpos de Heinz se reconocen como inclusiones oscuras cuando los frotis de sangre se tiñen con cristal violeta. Cuando el bazo separa los cuerpos de Heinz de los hematíes, también elimina una parte del citoplasma de éstos, lo cual provoca las células mordidas.

26. ¿Qué es la anemia drepanocítica?

La anemia drepanocítica es una hemoglobinopatía hereditaria producida por una mutación del gen de la β-globina. Esta mutación afecta a la hemoglobina A (HbA) y la transforma en una hemoglobina S (HbS) anómala. La agregación y la polimerización de las moléculas de HbS condicionan la formación de fibras HbS y la consiguiente distorsión de los hematíes mediante formación de drepanocitos. Inicialmente esta drepanocitosis es reversible, pero tras episodios repetidos de formación y desaparición de drepanocitos, se acaba dañando la membrana y la célula sufre una deformidad irreversible.

27. ¿Qué frecuencia tiene la drepanocitosis?

La anemia drepanocítica es más frecuente en África, pero también se encuentra en los países mediterráneos y la India. En algunas regiones de África hasta un 40% de los habitantes es heterocigoto para HbS. La prevalencia de heterocigotos entre los afroamericanos es del 10%. Una de cada 650 personas es monocigota y muestra signos clínicos de anemia drepanocítica. Unas 50.000 personas padecen anemia drepanocítica en Estados Unidos.

28. Describa la diferencia entre rasgo drepanocítico y anemia drepanocítica.

La mutación que produce la anemia drepanocítica o el rasgo drepanocítico es una mutación puntual en el gen, que conduce a la sustitución de una valina por un ácido glutámico en la posición sexta de la cadena de la β-globina de la hemoglobina:

- Cuando un individuo es homocigoto para el gen mutante, toda la hemoglobina será de tipo HbS anómalo. Se produce hemólisis por formación de drepanocitos en las condiciones normales de la vida y se expresa con un espectro de signos y síntomas clínicos que se llaman anemia drepanocítica.
- En los heterocigotos, sólo una parte (aproximadamente el 40%) de la hemoglobina es HbS y el resto es HbA normal. La formación de drepanocitos y la hemólisis se producen sólo en condiciones de hipoxia y otras situaciones patológicas. Este estado heterocigoto se llama rasgo drepanocítico.

29. ¿Por qué potencian la deshidratación y la anoxia (p. ej., las grandes alturas) la formación de drepanocitos en la anemia drepanocítica?

La precipitación de las fibras de HbS tiene efectos perniciosos sobre la membrana celular en las células que sufren una transformación drepanocítica irreversible, pero también en las células de aspecto normal. Cuando se lesiona la membrana, los hematíes encuentran dificultades para mantener su volumen intracelular normal y, en consecuencia, aumenta la concentración de hemoglobina intracelular (la CHCM aumenta) con una mayor concentración de HbS dentro de la célula. La deshidratación saca agua de los hematíes y esto condiciona que las moléculas de HbS queden todavía más próximas unas de otras, lo que facilita en gran medida la formación de drepanocitos.

La hipoxia, que se produce en las grandes alturas, aumenta la cantidad de HbS desoxigenada. Dado que las moléculas de HbS desoxigenada se agregan y polimerizan con mucha más facilidad que la HbS oxigenada, resulta evidente que la hipoxia induce la formación de drepanocitos. De un modo similar, la reducción del pH disminuye la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y aumenta de este modo la cantidad de HbS desoxigenada, lo que aumenta la formación de drepanocitos.

30. Enumere dos causas importantes de isquemia en la anemia drepanocítica.

▪ **Anemiahemolítica crónica:** se produce anemia por el acortamiento de la vida de los hematíes, que sólo sobreviven en la circulación unos 20 días de media. Ante una hemólisis crónica la médula ósea responde con una hiperplasia masiva (fig. 9-3).

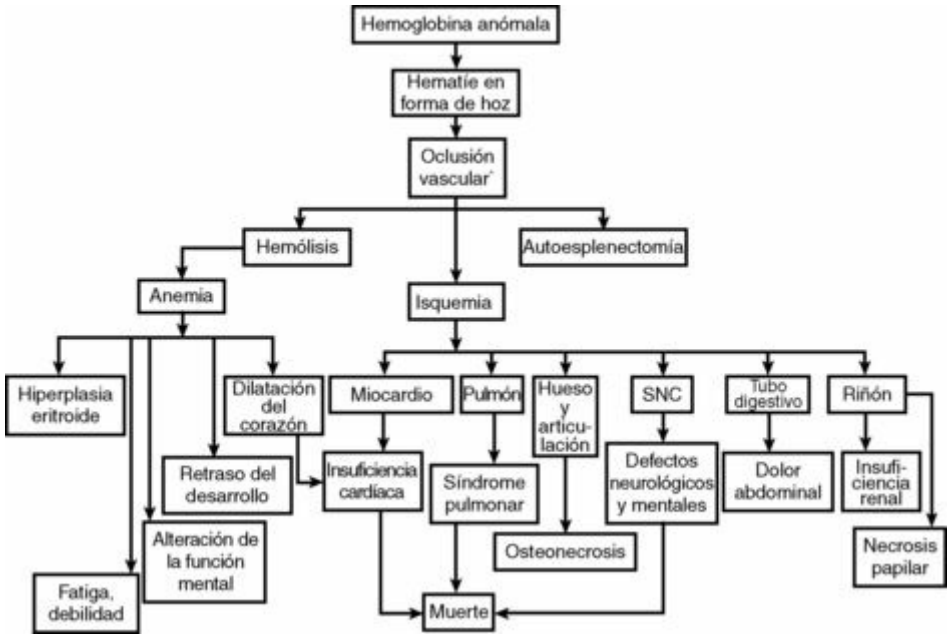


Figura 9-3. Drepanocitosis. Los síntomas clínicos y los hallazgos patológicos son consecuencia de la anemia hemolítica y la forma de hoz de los hematíes anómalos. Esta forma determina la oclusión de los vasos de muchos órganos con la consiguiente isquemia. *SNC,* Sistema nervioso central.

▪ **Oclusión de los vasos pequeños:** las membranas alteradas de los hematíes facilitan la adherencia de estas células al endotelio. El enlentecimiento de la circulación por aumento de la adhesión de los hematíes favorece la hipoxia, lo que contribuye a la formación de drepanocitos a partir de los hematíes normales, con la consiguiente oclusión vascular. La hipoxia afecta a muchos órganos y puede llegar a causar incluso la muerte.

31. ¿En qué sentido afecta la formación de drepanocitos al bazo?

Los hematíes que adoptan forma de hoz de manera irreversible tienen unas membranas rígidas y no deformables, por lo que encuentran dificultades para pasar por los sinusoides esplénicos. Se quedan secuestrados en el bazo, donde son destruidos por los fagocitos mononucleares. El bazo aumenta de tamaño en fases precoces de la enfermedad (hasta 500 g en niños). Se produce una marcada congestión de la pulpa roja por los hematíes atrapados. Esta eritrostasis produce trombosis e infarto esplénico o al menos una hipoxia tisular notable. La cicatrización repetida de los infartos determina una progresiva retracción del bazo, que culmina en la autoesplenectomía en la adolescencia o principios de la edad adulta, de forma que sólo queda un pequeño resto de tejido fibroso.

32. ¿Por qué tiene el cráneo de los pacientes con drepanocitosis un aspecto radiológico tipo «corte de pelo en cepillo»?

La médula ósea de estos pacientes es hiperplásica por la expansión compensadora de los normoblastos. La reabsorción ósea con neoformación secundaria de hueso se produce en ocasiones como consecuencia de la expansión de la médula ósea. Estos cambios a nivel del cráneo produce el aspecto radiológico de un corte de pelo en cepillo.

33. Comente las bacterias que con más frecuencia producen infección o muerte en niños con anemia drepanocítica.

La septicemia y la meningitis causadas por *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* son las formas más graves de infección o la causa de muerte en estos niños. Las especies de *Salmonella* son una causa frecuente de osteomielitis.

34. ¿Qué tres tipos de crisis se describen en la anemia drepanocítica?

▪ **Crisis vasooclusivas (o dolorosas):** los episodios de hipoxia e infarto se asocian a dolor intenso en la zona afectada. Las localizaciones más frecuentes incluyen huesos, pulmones, hígado, encéfalo, bazo y pene.

• En los niños las crisis óseas dolorosas son extremadamente frecuentes y provocan el denominado síndrome mano-pie, que se distingue con dificultad de la osteomielitis aguda.

• La afectación pulmonar causa fiebre, tos, dolor torácico e infiltrados pulmonares. El síndrome torácico agudo es la principal causa de muerte en pacientes mayores de 5 años.

• La hipoxia del sistema nervioso central produce clínica de convulsiones o ictus. El retraso del desarrollo mental es una grave complicación de estas crisis de hipoxia.

• El bazo afectado está en los niños inicialmente aumentado de tamaño. Tras sufrir múltiples infartos, se va retrayendo de forma progresiva durante la adolescencia y primeros años de la vida adulta y puede llegar a desaparecer por completo (autoesplenectomía).

• Las úlceras de las piernas en adultos se deben a la isquemia de la piel y el tejido subcutáneo.

▪ **Crisis aplásicas:** la interrupción temporal de la actividad medular se produce por las infecciones intercurrentes. La causa más habitual es la infección por parvovirus que afecta a las células progenitoras eritroides. Estas crisis se caracterizan por un empeoramiento rápido y súbito de la anemia asociado a la desaparición de los reticulocitos de la sangre periférica.

▪ **Crisis por secuestro:** el secuestro de los hematíes deformados en el bazo se asocia a una esplenomegalia súbita, con hipovolemia y en ocasiones shock. La isquemia esplénica culmina en una autoesplenectomía.

35. Enumere los hallazgos de laboratorio útiles para el diagnóstico de la anemia drepanocítica.

- Frotis de sangre periférica:
  - Observación de hematíes con forma de hoz.
- Electroforesis de la hemoglobina:
  - HbS detectada por su movilidad lenta.
- Diagnóstico molecular prenatal:
  - Análisis del ADN fetal mutado obtenido mediante amniocentesis o biopsia corial.

36. ¿Qué son las talasemias y cómo se clasifican?

Las talasemias son un grupo de enfermedades causadas por la falta o reducción de la síntesis de las cadenas de hemoglobina de estructura normal. Esta enfermedad se clasifica en función del tipo de cadenas que faltan. Cuando faltan las cadenas α, se denomina α-talasemia; si lo que faltan son las cadenas β, se habla de β-talasemia. Las alteraciones morfológicas y funcionales observadas en estos cuadros se explican por presentar una hemoglobina intracelular baja (hipocromía) y un exceso relativo de la otra cadena.

37. ¿Cuáles son las características comunes a todas las formas de β-talasemia?

Se produce una síntesis defectiva a nivel cuantitativo de las cadenas de β-globina en todas las β-talasemias. La síntesis de cadenas α es normal, de forma que éstas aparecen en exceso. Las cadenas α libres se suelen agregar y formar inclusiones insolubles dentro de los eritrocitos y/o sus precursores, lo que determina:

- Destrucción prematura de los eritroblastos en maduración dentro de la médula ósea (eritropoyesis ineficaz).
- Lisis de los hematíes maduros anómalos en el bazo (hemólisis).

38. ¿Cuáles son las manifestaciones patológicas de la β-talasemia?

- Frotis de sangre periférica:
  - Anisocitosis (variabilidad del tamaño).
  - Hematíes hipocrómicos y microcíticos, de forma que la CHCM es baja (es importante distinguir el rasgo de la β-talasemia de la anemia por deficiencia de hierro porque el tratamiento es el contrario).
  - Forma anómala de las células: dianocitos (se llaman así porque se precipita una pequeña cantidad de hemoglobina en su centro), hematíes rayados y hematíes fragmentados.
  - Las inclusiones correspondientes a agregados de cadenas α no se visualizan en sangre periférica (las elimina el bazo).
  - Reticulocitosis (aunque inferior a la esperada por la eritropoyesis ineficaz).
- Huesos:
  - La mayor parte de los eritroblastos mueren en la médula ósea (apoptosis), lo que se traduce en una eritropoyesis ineficaz. Esto, a su vez, estimula la secreción de eritropoyetina, que produce una hiperplasia eritroide importante en la médula y con frecuencia a nivel extramedular.
  - La eritropoyesis masiva dentro de los huesos infiltra la cortical, altera el crecimiento óseo y provoca alteraciones esqueléticas (aspecto tipo corte de pelo en cepillo en la radiografía).
  - Sin tratamiento, la enfermedad suele ocasionar un retraso del crecimiento.
- Bazo:
  - Secuestro y destrucción de los hematíes con inclusiones derivados de precursores que se escapan de la muerte intramedular.
  - La hematopoyesis extramedular es un cambio compensador frecuente que afecta a la pulpa roja esplénica.
  - Se produce esplenomegalia por la destrucción de los hematíes y la hematopoyesis extramedular.
- Hígado:
  - La sobrecarga de hierro cursa con hemosiderosis de las células de Kupffer y los hepatocitos (hemocromatosis secundaria).
  - La hematopoyesis extramedular compensa la producción medular ineficiente de hematíes que puede producir hepatomegalia.

39. ¿Cuáles son las causas del exceso de hierro en la β-talasemia?

- Absorción excesiva del hierro de la dieta por la hematopoyesis ineficaz
- Acumulación de hierro por transfusiones repetidas de sangre en estos pacientes

40. ¿Cuál es la diferencia entre los tres tipos clínicos de β-talasemia (talasemia mayor, intermedia y menor)?

La clasificación clínica de las β-talasemias se basa en:

- Intensidad de la anemia.
- Tipo de defecto genético (βo y β+).
- Dosis del gen (homocigoto o heterocigoto).
- β-talasemia mayor:
  - Anemia grave que exige transfusiones y se manifiesta a los 6-9 meses de que la síntesis de hemoglobina cambie de HbF a HbA.
  - Cualquier tipo βo o β+;(βo/βo o β+/β+).
  - Homocigota.
- β-talasemia menor o rasgo de la β-talasemia:
  - En general asintomática, con una anemia leve.
  - Un gen normal (βo/β o β+/β+).
  - Heterocigota.
- β-talasemia intermedia:
  - Anemia grave, pero no de suficiente intensidad como para exigir transfusiones regulares de sangre.
  - Heterogénea a nivel genético.
  - Variantes leves de β+-talasemia homocigota.
  - Variantes graves heterocigotas (βo/β o β+/β).
  - Algunos dobles heterocigotos para los genes βo o β+ (βo/β+).
  - Homocigota o heterocigota.

41. ¿Qué es la α-talasemia?

Las α-talasemias son trastornos causados por una menor síntesis (α+-talasemias) o una ausencia total de síntesis (α0-talasemias) de las cadenas de la α-globina. Dado que existen cuatro genes de la α-globina (dos en cada miembro del par de cromosomas), existen muchas variaciones. La anemia se debe a la falta de una hemoglobina adecuada y los efectos de las cadenas no-α que se quedan desemparejadas.

42. Enumere los cuatro principales tipos clínicos de α-talasemia.

Se clasifican en función del número y la posición de los genes de la α-globina delecionados:

- Estado de portador silente:
  - Existe una deleción de un solo gen de la α-globina.
  - Asintomático, sin anemia.
- Rasgo de la α-talasemia:
  - Deleción de los dos genes de la α-globina.
  - Puede afectar a ambos genes de un cromosoma (asiáticos) o a un gen de cada cromosoma (africanos).
  - Anemia mínima o ausente sin signos físicos; los hallazgos clínicos son idénticos a los de la β-talasemia menor (microcitosis e hipocromía).
- Enfermedad por hemoglobina H (HbH):
  - Se produce deleción de los tres genes de la α-globina.
  - Se forman tetrámeros de β-globina, llamados HbH. Estos tetrámeros no son funcionales para el transporte de oxígeno, por lo que la anemia resulta desproporcionada para la concentración de hemoglobina.
  - Anemia de gravedad moderada, que se parece a una β-talasemia intermedia (anemia microcítica e hipocrómica con dianocitos y cuerpos de Heinz en el frotis de sangre).
- Hidrops fetal:
  - Deleción de los cuatro genes de la α-globina.
  - En el feto las cadenas de γ-globina presentes en exceso forman tetrámeros (hemoglobina de Bart), que no consiguen llevar el oxígeno a los tejidos. El feto muere salvo que se realicen transfusiones intrauterinas.
  - El feto muestra palidez, edema generalizado y hepatoesplenomegalia masiva.

43. Comente la causa de la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN).

Se trata del único ejemplo de anemia hemolítica que se produce por un defecto adquirido de la membrana celular. En la HPN el gen fundamental para la síntesis del sistema de anclaje del glucosil-fosfatidil-inositol (GPI) está mutado. La ausencia de varias de las proteínas unidas a GPI de la membrana condiciona que los hematíes desarrollen una sensibilidad excesiva a la lisis por el complemento endógeno. La mutación somática afecta a las células madre pluripotenciales y, en consecuencia, a todos sus descendientes (incluidas las plaquetas y los granulocitos), que son más sensibles a la lisis por el complemento.

44. ¿Cuál es la clínica de presentación de la HPN?

La HPN afecta a personas jóvenes, con una media de edad de aparición a los 20-25 años. Los pacientes con HPN cursan con hemólisis intravascular, que (a pesar de su nombre) sólo es paroxística y nocturna en el 25% de los casos. La hemosiderinuria con pérdida de hierro produce una deficiencia de hierro. Los pacientes pueden sufrir también episodios múltiples de trombosis venosa que afectan a las venas hepáticas, portas o cerebrales. Estos episodios causan la muerte en el 50% de los casos. La enfermedad puede evolucionar a una anemia aplásica o una leucemia aguda. El tratamiento con corticoides estabiliza la enfermedad en más del 50% de los casos, aunque muchos pacientes fallecen a pesar de ello a los 10 años de la aparición del cuadro.

45. ¿Qué es una anemia hemolítica inmunitaria y cómo se clasifica?

Las anemias hemolíticas inmunitarias o autoinmunitarias son grupos de anemias hemolíticas causadas por mecanismos extracorpusculares. La clasificación se basa en la naturaleza específica del anticuerpo:

- Anticuerpos de tipo calientes.
- Crioaglutininas.
- Hemolisinas frías.

La prueba de antiglobulina de Coombs es la principal herramienta para el diagnóstico de esta enfermedad. Se basa en la capacidad de los anticuerpos preparados en animales frente a las globulinas humanas de aglutinar los hematíes que tienen estas globulinas en sus superficies. La dependencia de la temperatura del autoanticuerpo ayuda también a especificar el tipo de anticuerpo.

46. ¿Cuál es la diferencia entre las anemias hemolíticas por anticuerpos calientes y fríos?

▪ Anemia hemolítica por anticuerpos calientes:

• Anticuerpos de tipo inmunoglobulina G (IgG) y en ocasiones IgA.

• Primaria o idiopática.

• Secundaria (a linfomas, leucemias y fármacos).

• Anticuerpos activos a 37 °C.

• En muchos casos el anticuerpo se liga al antígeno Rh de los eritrocitos. Las células recubiertas se unen a los receptores Fc de los monocitos y macrófagos esplénicos y sufren una transformación esferoidea (es rara la hemólisis intravascular), de forma que son secuestrados y eliminados en el bazo. Se observa una esplenomegalia moderada.

▪ Anemia hemolítica por anticuerpos fríos:

• Los anticuerpos IgM se unen a los hematíes. Se distinguen dos formas:

- Aguda (enfermedad autolimitada, es raro que produzca clínica alguna y suele ocurrir en la fase de recuperación de algunas enfermedades infecciosas).

- Crónica (idiopática o asociada a linfoma).

• Los síntomas clínicos se deben a la aglutinación de hematíes asociada a la activación del complemento en regiones distales del cuerpo, en las que la temperatura puede ser inferior a 30 °C:

- Hemólisis intravascular mediada por el complemento activado

- La obstrucción vascular ocasiona palidez y cianosis de las regiones corporales expuestas a temperaturas frías.

47. Enumere las causas más frecuentes de anemias secundarias a traumatismos mecánicos de los hematíes.

▪ Hemólisis macroangiopática (prótesis intravasculares en el corazón y las arterias principales).

▪ Hemólisis microangiopática (coagulación intravascular diseminada, hipertensión maligna, lupus eritematoso sistémico [LES], púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome hemolítico-urémico y tumores malignos diseminados).

▪ Hemoglobinuria de la marcha (ejercicio enérgico).

▪ Hiperesplenismo (paso de los hematíes a través de un bazo aumentado de tamaño con lesiones mecánicas de los hematíes y estos hematíes dañados se suelen romper en la circulación).

48. ¿Qué es una anemia megaloblástica y a qué se debe?

Las anemias megaloblásticas se caracterizan por una alteración de la síntesis de ADN y cambios morfológicos típicos en los precursores de los hematíes afectados y sus descendientes en la sangre y la médula. Se trata de una enfermedad de los ancianos, que se suele diagnosticar entre las décadas quinta y octava de la vida. Los dos tipos fundamentales son:

- Anemia perniciosa, la fundamental de estas anemias, causada por deficiencia de vitamina B_{12}.
- Anemia por deficiencia de folato.

Una deficiencia de vitamina B_{12} y ácido fólico o un trastorno en su utilización condicionan una alteración de la maduración nuclear por una síntesis de ADN inadecuada o alterada.

49. Enumere las principales características hematológicas de la anemia me-galoblástica.

La sangre periférica muestra las siguientes características:

- Pancitopenia (reducción de eritrocitos, leucocitos y plaquetas).
- Anisocitosis (marcada variación de tamaño y forma) y hematíes normocrómicos (no aumenta la CHCM).
- Muchos eritrocitos son macrocíticos y ovales (macroovalocitos) con un VCM superior a 100 μm^3.
- Los eritrocitos son más gruesos de lo normal y, en consecuencia, la mayoría no tienen la palidez central de los eritrocitos normales.
- El recuento de reticulocitos es inferior al normal y aparecen algunos hematíes nucleados en la sangre circulante de pacientes con anemia grave.
- Los neutrófilos son mayores de lo normal (macropolimorfonucleares) y son hipersegmentados (cinco, seis o más lóbulos en un núcleo).

50. ¿Qué cambios se encuentran en la médula ósea de pacientes con anemia megaloblástica?

La médula ósea muestra los siguientes cambios:

- Hipercelularidad; gran parte o toda la médula grasa normal se convierte en médula roja.
- El cociente eritroide-mieloide aumenta y se reconoce abundante hierro tingible.
- Se detecta cambios megaloblásticos en todos los estadios del desarrollo de los hematíes.
- Cuando estas células se diferencian, el núcleo conserva una cromatina distribuida de forma fina y no sufre la agregación de la cromatina típica de los normoblastos.
- Se reconocen metamielocitos gigantes, cayados e hipersegmentación de los neutrófilos.
- Los megacariocitos pueden ser anormalmente grandes y tener núcleos multilobulados, anómalos.

51. ¿Cómo se absorbe la vitamina B_{12}?

Las personas dependen por completo de los productos animales en la dieta para cubrir sus necesidades de vitamina B_{12}. La absorción de esta vitamina necesita factor intrínseco (FI), que es secretado por las células parietales gástricas, junto con ácido clorhídrico. La vitamina se libera de su forma ligada a proteínas por la acción de la pepsina y después se une a unas proteínas ligadoras de vitamina B_{12} salivales, las llamadas cobalofilinas o ligadoras R. Los complejos R-vitamina B_{12} se rompen por las proteasas pancreáticas en el duodeno. La vitamina B_{12} liberada se une entonces al FI y llega al íleon, donde se adhiere a receptores específicos para FI en las células ileales. La vitamina B_{12} entra en las células mucosas, que la hacen llegar a la transcobalamina II, una proteína de transporte plasmática.

52. ¿Cuáles son las causas más importantes de deficiencia de vitamina B 12?

- Alteraciones de la absorción:
  - Deficiencia de FI (anemia perniciosa y gastrectomía).
  - Enfermedades que cursan con malabsorción y afectan al intestino delgado.
  - Resección ileal y enfermedad de Crohn (ileítis).
- Reducción de la ingesta:
  - Dieta inadecuada y veganismo (vegetarianos estrictos).
- Aumento de las demandas:
  - Embarazo, hipertiroidismo y tumores malignos diseminados.

53. ¿Cuál es la patogenia de la anemia perniciosa?

Se cree que la anemia perniciosa es consecuencia de la destrucción por un mecanismo inmunológico, posiblemente autoinmunitaria, de la mucosa gástrica. La consiguiente gastritis crónica atrófica se caracteriza por la pérdida de células parietales, por un importante infiltrado de linfocitos y células plasmáticas y por cambios nucleares en las células mucosas similares a los descritos en los precursores eritroides. Se sospecha que la respuesta de linfocitos T autorreactivos inicia la lesión mucosa gástrica, que posteriormente condiciona la formación de autoanticuerpos. Estos anticuerpos provocan más lesiones en el epitelio y cuando se produce un agotamiento importante de la masa de células secretoras de FI (junto con las reservas de vitamina B_{12} almacenada), aparece la anemia. Dos procesos agravan esta anemia:

- Eritropoyesis ineficaz (los megaloblastos muestran especial tendencia a la destrucción intramedular; se produce una destrucción prematura de los precursores granulocíticos y plaquetarios).
- Aumento de la destrucción por hemólisis de los hematíes.

54. ¿Cuáles son los hallazgos patológicos en la anemia perniciosa?

▪ **Médula ósea y sangre:** estos cambios se parecen a los descritos en otras formas de anemia megaloblástica (p. ej., secundaria a la deficiencia de folatos).

▪ **Tubo digestivo:** la lengua está brillante, lisa y de aspecto «rojo ternera» (glositis atrófica). Los cambios a nivel gástrico se corresponden con una gastritis crónica difusa y hay atrofia de las glándulas fúndicas (las células parietales faltan casi por completo). El epitelio de revestimien-to glandular se sustituye por células caliciformes mucosecretoras parecidas a las intestinales; esta metaplasia se llama intestinalización. Algunas de estas células y sus núcleos aumentan de tamaño hasta duplicarlo. Los pacientes con anemia perniciosa tienen una incidencia de cáncer gástrico aumentada.

▪ **Sistema nervioso central:** se producen lesiones neurales en tres cuartas partes de los pacientes con anemia perniciosa fulminante. La principal alteración es la degeneración de la mielina de las astas dorsales y laterales de la médula espinal. En ocasiones estos cambios se siguen de una degeneración axonal con muerte neuronal. Los signos y síntomas incluyen paraparesia espástica, ataxia sensitiva y parestesias graves en los miembros inferiores.

55. ¿Cuáles son las causas de la deficiencia de folato?

▪ Reducción de la ingesta:

  • Dieta inadecuada: alcohólicos crónicos, indigentes y ancianos.

  • Alteraciones de la absorción: síndromes de malabsorción (esprúe tropical y no tropical), enfermedad infiltrativa difusa del intestino delgado (p. ej., linfoma) y determinados fármacos (anticonvulsivantes y anticonceptivos orales).

▪ Aumento de las pérdidas: hemodiálisis.

▪ Aumento de las exigencias: embarazo, lactancia, cáncer diseminado y hematopoyesis muy aumentada (anemias hemolíticas).

▪ Alteraciones del uso: antagonistas del ácido fólico empleados en el tratamiento oncológico (metotrexato y ciclofosfamida): se afectan todas las células de crecimiento rápido, lo que produce úlceras digestivas y anemia megaloblástica.

56. ¿Cuáles son las diferencias entre la anemia megaloblástica por deficiencia de vitamina B_{12} y de folato?

- Las reservas de vitamina B_{12} corporales son suficientes para años, mientras que las reservas de folato corporales son relativamente escasas y puede producirse una deficiencia en meses.
- La anemia megaloblástica asociada a deficiencia de vitamina B_{12} casi siempre se asocia a problemas de absorción, mientras que la deficiencia de folato se suele relacionar con una deficiencia nutricional.
- Los síntomas neurológicos típicos de la deficiencia de vitamina B_{12} no se producen en la deficiencia de folato (el tratamiento con ácido fólico en las deficiencias tanto de folato como de vitamina B_{12} consigue una rápida respuesta hematológica que se caracteriza por reticulocitosis).

57. ¿Cómo se absorbe, transporta y almacena el hierro dentro del organismo humano?

▪ Aproximadamente un 25% del hierro hemo y el 1-2% del hierro no hemo se absorbe. El duodeno es el principal lugar de absorción.

▪ El hierro hemo de la dieta accede a las células mucosas de forma directa. Por el contrario, parece que el hierro no hemo se transporta al interior de las células por un mecanismo en el que participan tres proteínas (mucina luminal, molécula de tipo integrina y mobilferrina).

▪ El hierro se almacena en forma de ferritina o hemosiderina.

▪ Una parte del hierro absorbido se une con rapidez a la transferrina plasmática. Sin embargo, la mayoría se deposita en forma de ferritina (complejo proteína-hierro), una parte para transferirse de una forma más lenta a la transferrina plasmática y otra parte para perderse mediante la exfoliación de las células mucosas.

▪ La función más importante de la transferrina plasmática es aportar hierro a las células, incluidos los precursores eritroides, que necesitan hierro para la síntesis de hemoglobina. Es posible encontrar cantidades muy pequeñas de ferritina circulante en condiciones normales en el plasma.

▪ Cuando las reservas de hierro son normales, en el cuerpo sólo se encuentran trazas de hemosiderina. Por otro lado, las células que contienen una sobrecarga de hierro contienen la mayor parte del mismo almacenado en forma de hemosiderina.

58. ¿Cómo se pueden medir o estimar las reservas corporales de hierro?

▪ **Ferritina sérica:** como la ferritina sérica deriva en gran parte de las reservas de hierro, su concentración es un buen indicador de la adecuación de estas reservas de hierro.

▪ **Capacidad total de captación del hierro:** depende de la transferrina sérica, que está saturada aproximadamente al 33% con hierro.

▪ **Concentración de hierro sérico (sideremia):** depende de la ingesta y las pérdidas de hierro.

59. ¿Cuáles son las causas más importantes de deficiencia de hierro?

Posiblemente la deficiencia de hierro sea el trastorno nutricional más frecuente en el mundo. Las causas más importantes de esta deficiencia son:

- **Deficiencia en la dieta:** es poco frecuente como causa de deficiencia de hierro en los países industrializados y se encuentra sobre todo en ancianos, pobres, lactantes y niños.
- **Alteraciones de la absorción:** es típico de las enfermedades intestinales crónicas, como el esprúe u otros síndromes que cursan con malabsorción intestinal. La gastrectomía altera la absorción del hierro al reducir la secreción de ácido clorhídrico y el tiempo de tránsito a través del duodeno.
- **Aumento de las necesidades:** los lactantes y niños en crecimiento, los adolescentes y las gestantes tienen unas necesidades muy superiores que otros adultos.
- **Pérdida crónica de sangre:** las hemorragias externas agotan las reservas de hierro. En las mujeres la causa más frecuente de pérdida de sangre es el sangrado menstrual intenso. La deficiencia de hierro en varones adultos y mujeres posmenopáusicas de los países industrializados se debe considerar secundaria a una hemorragia digestiva, salvo que se demuestre lo contrario.

60. ¿Cuáles son las características hematológicas y de laboratorio de la deficiencia de hierro?

- Frotis de sangre periférica:
  - Anemia microcítica e hipocrómica (en ocasiones con poiquilocitosis).
- Médula ósea:
  - Aumento ligero a moderado de la actividad eritropoyética, que se traduce en un aumento del número de normoblastos.
  - Desaparición del hierro tingible de las células mononucleares fagocíticas en la médula ósea.
- Datos de laboratorio:
  - Hemoglobina y hematocrito inferiores a lo normal.
  - Concentraciones de hierro y ferritina séricos bajas.
  - La saturación de transferrina es baja (inferior al 15%) y la capacidad total de unión del hierro en el plasma (que se corresponde con la concentración de transferrina) es alta.

61. ¿Cuáles son las causas más importantes de anemia en las enfermedades crónicas?

La alteración de la producción de hematíes asociada a las enfermedades crónicas es la causa más frecuente de anemia en pacientes hospitalizados en Estados Unidos. Se asocia a alteraciones de la utilización del hierro y una menor proliferación eritroide. Entre las enfermedades crónicas asociadas a este tipo de anemia están:

- Infecciones microbianas crónicas (p. ej., osteomielitis, endocarditis bacteriana y abscesos pulmonares).
- Trastornos inmunitarios crónicos (p. ej., artritis reumatoide).
- Enfermedades crónicas de etiología desconocida (p. ej., enteritis regional).
- Neoplasias (sobre todo enfermedad de Hodgkin y carcinomas de pulmón y mama).

62. Enumere las características hematológicas y de laboratorio de la anemia de los trastornos crónicos.

- Anemia normocítica/normocrómica o microcítica/hipocrómica.
- Baja concentración de hierro sérico.
- Capacidad de unión total de hierro normal o baja.
- Concentración de ferritina sérica normal o elevada.
- Concentración de receptores de transferrina normal.
- Aumento de los depósitos de hierro en los macrófagos medulares.

63. ¿Qué es la anemia aplásica?

La anemia aplásica es una enfermedad caracterizada por la pérdida de células madre mieloides multipotenciales, bien por lesiones directas de las mismas o por un microambiente anómalo que no permite mantener su existencia. La insuficiencia de células madre altera la hematopoyesis de eritrocitos, granulocitos y trombocitos y produce una pancitopenia.

64. ¿Cómo se diagnostica la anemia aplásica?

El diagnóstico depende del estudio de una biopsia de médula ósea y de sangre periférica:

- Frotis de sangre periférica:
  - Anemia (normocítica y normocrómica y es típico un recuento de reticulocitos bajo).
  - Neutropenia.
  - Trombocitopenia.
- Médula ósea:
  - Aplasia medular (es hipocelular y está constituida en gran parte por espacios medulares vacíos, rellenos de células adiposas, estroma fibroso y focos aislados o agregados de linfocitos y células plasmáticas, en los que las células hematopoyéticas son poco frecuentes o faltan por completo).

65. Enumere las características clínicas de la anemia aplásica.

- Puede aparecer a cualquier edad y afecta a varones y mujeres por igual.
- Inicio gradual de los signos y síntomas, que incluyen:
  - **Anemia (bajo recuento de hematíes):** los síntomas son inespecíficos e incluyen debilidad progresiva, palidez (cutánea y conjuntival) y disnea.
  - **Trombocitopenia:** produce petequias, equimosis y hemorragias gingivales.
  - **Granulocitopenia:** se relaciona con infecciones y con la aparición súbita de escalofríos y fiebre.

66. ¿Cuáles son las causas principales de anemia aplásica?

- Idiopáticas (65%).
- Adquiridas, es decir, secundarias a:
  - Fármacos citotóxicos (fluorouracilo, metotrexato y doxorubicina).
  - Sustancias químicas (benceno e insecticidas).
  - Infecciones (virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]; virus de Epstein-Barr).
  - Irradiación corporal total.
- Hereditarias (raras):
  - Anemia de Fanconi.

67. ¿Qué justifica una aspiración blanca en la biopsia de médula ósea?

Una aspiración blanca indica que la médula ósea se aspira mal y se puede encontrar en distintos trastornos medulares:

- Anemia aplásica.
- Mielofibrosis.
- Leucemia de células peludas.

68. ¿Qué es la anemia por mieloptisis?

Se trata de una anemia en la que la médula ósea se sustituye o infiltra por un tumor metastásico. Puede producirse también por una fibrosis progresiva de la médula ósea (mielofibrosis). La sustitución de la médula ósea por tejido tumoral o fibroso afecta a todas las estirpes hematopoyéticas. Es típico que aparezcan formas inmaduras de eritrocitos y leucocitos en la sangre periférica (leucoeritroblastosis). También puede reaparecer hematopoyesis extramedular en el hígado o el bazo.

69. ¿Cómo ocasiona anemia la insuficiencia renal crónica?

En casi todos los pacientes con nefropatías crónicas se encuentra una anemia normocítica normocrómica. La gravedad de la anemia es proporcional al grado de uremia. Esta anemia es multifactorial y se debe a una menor producción y una mayor destrucción de los eritrocitos:

- Las lesiones renales determinan una síntesis inadecuada de eritropoyetina, que reduce la formación de eritrocitos.
- Las toxinas urémicas (todavía no identificadas) pueden suprimir las células progenitoras o precursoras eritroides y aumentar la destrucción de los eritrocitos.

70. ¿Cuál es la diferencia entre eritrocitosis absoluta y relativa (policitemia)?

La policitemia (eritrocitosis) indica un aumento de la concentración de hematíes, en general con un aumento correspondiente de la hemoglobina. Se puede clasificar en las siguientes categorías:

- La policitemia relativa se debe a cualquier forma de deshidratación (falta de agua, vómitos prolongados, diarrea o uso excesivo de diuréticos).
- La policitemia absoluta es un aumento real del número de hematíes y puede ser primario o secundario.

71. Comente las diferencias entre la policitemia primaria y secundaria.

▪ La policitemia primaria se debe a una alteración intrínseca de las células madre mieloides. Puede ser una proliferación clonal de estas células madre (como sucede en la policitemia vera) o deberse a un aumento de la respuesta a la eritropoyetina por mutaciones en el receptor para la misma.

▪ La policitemia secundaria cursa con progenitores de hematíes normales, pero con aumento de la eritropoyetina, que determina la proliferación de los eritrocitos. Este aumento de la secreción puede ser adecuado (grandes alturas y enfermedad pulmonar) o inapropiado (tumor secretor de eritropoyetina).

72. ¿Cuáles son las características clínicas de la policitemia vera?

La mayor parte de los síntomas se deben a la hiperviscosidad de la sangre y la expansión del volumen e incluyen:

- Aumento del número de los hematíes, la hemoglobina y el hematocrito.
- Esplenomegalia y hepatomegalia masivas por el depósito de la sangre.
- Síntomas neurológicos por la circulación lenta y la hipoxia (p. ej., somnolencia, fatiga).
- Síntomas visuales por el flujo lento de sangre y la obstrucción de los vasos retinianos.
- Síntomas auditivos y vestibulares por el flujo lento de sangre (p. ej., acúfenos, vértigo).
- Hipertensión sistólica.
- Trombosis venosa, por ejemplo, trombosis de las venas suprahepáticas con aumento de la incidencia del síndrome de Budd-Chiari.

Trastornos Hemorrágicos

73. ¿Cómo se clasifican los trastornos hemorrágicos según su patogenia?

- Aumento de la fragilidad de los vasos.
- Déficit o disfunción de las plaquetas.
- Alteraciones de los mecanismos de la coagulación.
- Combinaciones de éstos.

74. ¿Qué significa un tiempo de hemorragia prolongado?

El tiempo de hemorragia es el nombre que recibe una prueba convencional que se realiza pinchando la piel con una aguja y midiendo cuánto se tarda en dejar de sangrar. Los valores normales son inferiores a 10 minutos. Esta prueba es útil para detectar alteraciones de las plaquetas y de la integridad de los vasos sanguíneos. El tiempo de hemorragia se prolonga en:

- Púrpuras vasculares (p. ej., escorbuto y síndrome de Marfan).
- Trombocitopenia (púrpura trombocitopénica idiopática [PTI], púrpura trombocitopénica trombótica [PTT] y coagulación intravascular diseminada [CID]).
- Defectos funcionales de las plaquetas (p. ej., tromboastenia).
- Tratamiento con aspirina y antiinflamatorios no esteroideos.

Puntos Clave: Trastornos Hemorrágicos ☑

1. Los trastornos hemorrágicos se producen en tres situaciones principales: enfermedades vasculares, trastornos plaquetarios y trastornos de la coagulación.
2. Los trastornos hemorrágicos pueden ser congénitos o adquiridos, agudos o crónicos.
3. En la coagulación intravascular diseminada y otras microangiopatías se puede producir una hemorragia asociada a trombosis de los pequeños vasos sanguíneos.

75. ¿Qué mide el tiempo de protrombina (TP) y cuándo se prolonga?

El TP mide la integridad de las vías de la coagulación extrínseca y común. Se prolonga en cuadros que cursan con deficiencia de los factores V, VII y X, protrombina o fibrinógeno. Se produce un TP prolongado cuando la concentración de estos factores se reduce a menos del 30-40% de lo normal y se observa en:

- Cirrosis (hepatopatía avanzada).
- Deficiencias de vitamina K.
- Coagulación intravascular diseminada (CID).
- Tratamiento con warfarina.

76. ¿Qué mide el tiempo de tromboplastina parcial activada y cuándo se prolonga?

La prueba llamada tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) mide la integridad de las vías intrínseca y común de la coagulación. Se prolonga por una deficiencia de los factores V, VIII,IX, X, XI y XII, protrombina o fibrinógeno. Los valores normales del TTPa oscilan entre 11 y15 segundos. El TTPa se prolonga sólo cuando las concentraciones de un factor de la coagulaciónse reducen por debajo del 30-40% de lo normal, como sucede en:

- Hemofilias A y B.
- Enfermedad de von Willebrand.
- Coagulación intravascular diseminada (CID).
- Cirrosis (hepatopatía avanzada).
- Tratamientos con heparina.

77. Enumere los parámetros hematológicos de una púrpura vascular.

La púrpura vascular es un concepto amplio, que engloba una serie de enfermedades. Por tanto, los resultados de las pruebas serán variables, según la naturaleza de la enfermedad.

- En el escorbuto, la deficiencia de vitamina C determina que las paredes capilares estén débiles y el tiempo de hemorragia (TH) se prolongue, pero todos los demás parámetros de la hemostasia serán normales.
- En las vasculitis por hipersensibilidad secundarias a una reacción alérgica frente a fármacos las lesiones vasculares son focales y el TH será normal.
- Las púrpuras microangiopáticas, como la CID, se asocian a trombocitopenia y prolongación del TH, el TTPa y el TP porque se consumen factores de la coagulación.

78. ¿Cuáles son las causas más importantes de hemorragia sistémica causada por alteraciones de la pared vascular?

- Infecciones (meningococcemia, endocarditis infecciosa y rickettsiosis).
- Reacciones farmacológicas.
- Escorbuto.
- Púrpura de Schönlein-Henoch (exantema purpúrico, dolor abdominal cólico, poliartralgias y glomerulonefritis aguda).
- Telangiectasia hereditaria hemorrágica (enfermedad autosómica dominante caracterizada por vasos tortuosos dilatados, con paredes delgadas, que sangran, sobre todo debajo de las mucosas nasal, lingual, bucal y ocular).
- Infiltración por amiloide de los vasos.

En la mayor parte de estos cuadros la diátesis hemorrágica no provoca una hemorragia masiva, sino que es un signo visible con facilidad de un trastorno sistémico de base.

79. Enumere los principales mecanismos de la trombocitopenia.

▪ Menor producción de plaquetas (p. ej., anemia aplásica, leucemias y déficits de vitamina B_{12} y folato).

▪ Menor supervivencia de las plaquetas (por destrucción inmunológica o no inmunológica).

▪ Aumento del secuestro esplénico (p. ej., síndrome de hiperesplenismo, pero también en la esplenomegalia).

▪ Por dilución (p. ej., las transfusiones masivas pueden causar una trombocitopenia dilucional).

80. ¿Con qué grado de trombocitopenia se produce sangrado?

- Por encima de 100.000/mm ^{3} = trombocitopenia (hallazgo de laboratorio, en general asintomático).
- 20.000-50.000/mm ^{3} = hemorragia postraumática.
- Menos de 20.000/mm ^{3} = hemorragia espontánea.

81. ¿Cuáles son los principales subtipos clínicos de PTI?

Se reconocen dos formas clínicas de PTI: aguda y crónica. Ambas se deben a anticuerpos frente a las plaquetas:

- PTI aguda:
  - Es la trombocitopenia más frecuente en los niños.
  - Enfermedad autolimitada, que se resuelve de forma espontánea en 6 meses o con tratamiento con corticoides (20% de PTI prolongada).
  - Aparición súbita de epistaxis y púrpura, que se deben a una trombocitopenia.
  - Está antecedida por una enfermedad viral.
  - La médula ósea contiene un mayor número de megacariocitos; sin esplenomegalia.
- PTI crónica (forma más frecuente):
  - Se debe establecer el diagnóstico de exclusión tras descartar todas las posibles causas de trombopenia (p. ej., LES, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, secundario a heparina y a otros fármacos).
  - Es más frecuente en mujeres adultas menores de 40 años (proporción mujer-varón, 3:1).
  - Aparece de forma insidiosa y se caracteriza por sangrado en la piel (petequias y equimosis) y las mucosas.
  - En general se refiere una historia larga de hematomas de fácil aparición, epistaxis, hemorragia gingival y hemorragias extensas en los tejidos blandos tras traumatismos relativamente menores (puede cursar también con melenas, hematuria o excesivo sangrado menstrual).

82. ¿Cómo se destruyen las plaquetas en la PTI crónica?

- Autoanticuerpos (sobre todo IgG) frente a las glucoproteínas (GP) de la membrana plaquetaria (GP IIb/IIIa) que se unen a las plaquetas.
- Las plaquetas opsonizadas son fagocitadas por los monocitos y macrófagos, sobre todo en el bazo.
- Es evidente la participación esencial del bazo dado que el 75-85% de los pacientes responde bien a la esplenectomía.

83. ¿Cuáles son los hallazgos patológicos y de laboratorio en la PTI crónica?

▪ **Bazo:** macroscópicamente tiene un tamaño normal sin cambios patognomónicos (la esplenomegalia y las adenopatías son extremadamente infrecuentes). Los cambios histológicos incluyen:

• Hiperactividad con hiperplasia de los folículos con centros germinales.

• Congestión de los sinusoides.

• Presencia de megacariocitos en los senos y la pared del sinusoide.

▪ **Médula ósea:** los hallazgos microscópicos no son característicos, sino que indican una trombopoyesis acelerada.

• Aumento del número de megacariocitos (una reducción descarta el diagnóstico casi por completo).

• Algunos megacariocitos son inmaduros con un núcleo único grande y sin lobulaciones.

• Frotis de sangre periférica.

• Recuento de plaquetas bajo o muy bajo; las plaquetas pueden ser mayores de lo normal (megatrombocitos).

▪ **Hallazgos de laboratorio:**

• Tiempo de hemorragia prolongado.

• TP y TTPa normales.

84. ¿Qué trastornos se incluyen dentro del término microangiopatías trombóticas?

El término microangiopatías trombóticas comprende un espectro de síndromes clínicos, entre los que destacan por su importancia:

- Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT).
- Síndrome hemolítico-urémico (SHU).
- Coagulación intravascular diseminada (CID).

85. Enumere los cinco hallazgos de la púrpura trombocitopénica trombótica.

- Fiebre.
- Trombocitopenia.
- Anemia hemolítica microangiopática.
- Deficiencias neurológicas transitorias (con variaciones del nivel de conciencia).
- Insuficiencia renal.

86. Describa la diferencia entre PTT y SHU.

▪ Tanto el SHU como la PTT se asocian a anemia hemolítica microangiopática con trombocitopenia.

▪ El SHU se distingue de la PTT por la ausencia de síntomas neurológicos y el predominio de la insuficiencia renal aguda.

▪ El SHU debuta en la infancia, mientras que la PTT es más frecuente en mujeres adultas.

▪ Los factores responsables de la lesión endotelial en el SHU son verotoxinas producidas por ciertas cepas de *Escherichia coli,* mientras que la causa de la PTT no se ha identificado.

87. ¿Cuáles son las características de los trastornos hemorrágicos causados por alteraciones en los factores de la coagulación?

- Una deficiencia de cualquier de los factores de la coagulación conocidos puede ser causa de un trastorno hemorrágico.
- A diferencia de lo que sucede en las trombocitopenias, en las que es frecuente la aparición espontánea de petequias o púrpura, las alteraciones de los factores de la coagulación cursan con sangrado en forma de equimosis extensas o hematomas tras una lesión o con sangrados prolongados tras una laceración o cirugía.
- Las manifestaciones habituales incluyen hemorragias digestivas y urinarias y sobre todo en las articulaciones de carga (hemartrosis).

88. Enumere los trastornos hemorrágicos frecuentes secundarios a una deficiencia de factores de la coagulación.

- Trastornos adquiridos (caracterizados por múltiples alteraciones de la coagulación):
  - Déficit de vitamina K (afecta a los factores II, VII, IX y X y la proteína C).
  - Hepatopatías graves (el hígado produce casi todos los factores de la coagulación).
  - CID.
- Deficiencias hereditarias de factores (afectan de forma típica a un solo factor de la coagulación):
  - Hemofilia A (deficiencia del factor VIII).
  - Hemofilia B o enfermedad de Christmas (deficiencia del factor IX).
  - Enfermedad de von Willebrand.

89. ¿Cómo interacciona el factor VIII con el factor von Willebrand (FvW)?

El FvW se produce en las células endoteliales (principal fuente) y los megacariocitos, mientras que el factor VIII se sintetiza fundamentalmente en el hígado. Se sintetizan por separado, pero en el plasma circulan como un complejo que induce la coagulación y favorece las interacciones entre las plaquetas y la pared vascular necesarias para garantizar la hemostasia. El FvW forma un 99% del complejo y sirve como transportador del factor VIII y es importante para su estabilidad; la semivida del factor VIII en la circulación es de 12 horas si la concentración del FvW es normal, pero sólo es de 2-4 horas cuando la concentración de FvW sérico es deficiente o anómala (como sucede en pacientes con enfermedad de von Willebrand).

90. ¿Cuál es la forma más frecuente de enfermedad de von Willebrand?

Se han descrito más de 20 variantes de enfermedad de von Willebrand (uno de los trastornos hemorrágicos hereditarios más frecuentes en humanos). El tipo I es el más habitual, supone aproximadamente un 70% de los casos y es relativamente leve. Se trata de un trastorno autosómico dominante asociado a una menor cantidad de FvW circulante.

91. Enumere los hallazgos clínicos y de laboratorio de la enfermedad de von Willebrand.

- Hemorragias espontáneas en las mucosas, sangrado excesivo de las heridas y menorragia (a diferencia de lo que sucede en la hemofilia, las hemartrosis son infrecuentes).
- Prolongación del TH y TTPa, TP normal y recuento plaquetario normal.
- Concentración plasmática reducida de FvW con reducción secundaria del factor VIII.

92. ¿Cuál es la diferencia entre las formas leves, moderadas y graves de hemofilia A?

La hemofilia A (la enfermedad hereditaria con hemorragias graves más frecuente) se debe a una reducción en la cantidad o actividad del factor VIII. Se hereda como un rasgo recesivo ligado al X. Se reconocen tres formas de la enfermedad en función de la gravedad de la hemorragia y el nivel de actividad del factor VIII:

- Grave: concentraciones de factor VIII inferiores al 1% de lo normal (frecuentes hemorragias incluso sin traumatismos evidentes).
- Moderada: concentraciones de factor VIII entre el 2-5% de la actividad normal (episodios de hemorragia menos frecuentes).
- Leve: concentraciones de factor VIII entre el 6-50% de lo normal (las hemorragias se suelen producir tras traumatismos).

93. ¿Cuáles son los hallazgos hematológicos y clinicopatológicos en la hemofilia A?

- Facilidad para desarrollar hematomas.
- Hemorragias masivas tras un traumatismo o cirugía.
- Hemorragias articulares espontánea (hemartrosis).
- Las petequias no son una característica de la hemofilia.
- Tiempo de hemorragia y recuento plaquetario normales.
- TTPa prolongado; deficiencia del factor VIII.

94. Describa en qué se diferencia la hemofilia A de la B.

La hemofilia A y B no se pueden diferenciar a nivel clínico. La hemofilia A es mucho más frecuente y supone un 80% de los casos. La única diferencia es que la hemofilia A se debe a una deficiencia de factor VIII y la hemofilia B del factor IX.

95. ¿Qué es una CID y cuáles son las causas fundamentales?

La CID es un trastorno agudo, subagudo o crónico, que se produce como una complicación secundaria de distintos procesos patológicos y que se caracterizan por la formación de microtrombos en la microcirculación del organismo. Los dos mecanismos fundamentales que activan la CID son:

- Liberación del factor tisular (tromboplastina tisular) a la circulación causada por:
  - Complicaciones obstétricas (50% de todos los casos de CID): desprendimiento de placenta, retención de feto muerto, aborto séptico y embolia de líquido amniótico.
  - Neoplasias (33% de todos los casos de CID):
    - Carcinoma de páncreas, próstata, pulmón y estómago.
    - Leucemia promielocítica aguda.
  - Infecciones:
    - Sepsis por gramnegativos.
  - Lesiones tisulares masivas (p. ej., traumatismo y cirugías extensas).
- Lesiones endoteliales masivas:
  - Depósito de complejos antígeno-anticuerpo circulantes en la pared del vaso (p. ej., LES).
  - Formación de complejos antígeno-anticuerpo en la pared de los vasos (p. ej., vasculitis).
  - Temperaturas extremas (p. ej., quemaduras o congelación).
  - Microorganismos que invaden las células endoteliales (p. ej., rickettsias).

96. ¿Cuáles son los hallazgos de laboratorio, hematológicos y patológicos en la CID?

▪ Hallazgos de laboratorio:

• Prolongación del TP y el TTP.

• Reducción de la concentración de fibrinógeno plasmático.

• Aumento de las concentraciones de fibrinopéptido A y de dímero D (indicadores de coagulación y de activación de la fibrinólisis, respectivamente).

▪ Hallazgos hematológicos:

• Trombocitopenia.

• Anemia hemolítica microangiopática (esquistocitos o hematíes fragmentados que surgen por atrapamiento celular y daño en el seno de los trombos de fibrina).

▪ Hallazgos patológicos (microtrombos con infarto y hemorragia en muchos órganos: encéfalo, corazón, pulmones, riñones, suprarrenales, bazo e hígado):

• Encéfalo: microinfartos y hemorragias recientes.

• Pulmones: microtrombos en los capilares alveolares, asociados en ocasiones a edema pulmonar y exudación de fibrina, que da lugar a membranas hialinas, parecidas a las del síndrome de dificultad respiratoria del adulto.

• Riñones: pequeños trombos en los glomérulos renales; microinfartos o necrosis cortical renal bilateral en casos graves.

• Suprarrenal: hemorragia masiva en el síndrome de Waterhouse-Friderichsen asociado a los meningococos.

• Placenta: microtrombos dispersos, que provocan una atrofia prematura del citotrofoblasto y el sincitotrofoblasto.

97. Explique la patogenia de la hemorragia en la CID.

La CID se caracteriza por una coagulación intravascular secuencial con hemorragia. La coagulación se produce por las lesiones endoteliales o la liberación del factor tisular en los tejidos dañados. Los trombos que se forman dentro de los pequeños vasos consumen factores de la coagulación, de forma que aparecen hemorragias a múltiples niveles, con la consiguiente púrpura y el rezumado de sangre en las mucosas (coagulopatía de consumo). La trombosis de los vasos pequeños se asocia también a la deformación y fragmentación (hemólisis microangiopática).

98. ¿Cómo evoluciona la clínica de una CID?

La CID se puede dividir en las siguientes categorías:

- Aguda (shock endotóxico, complicaciones obstétricas o traumatismos importantes): se suele presentar como una diátesis hemorrágica.
- Crónica (carcinomatosis o retención de un feto muerto): suele debutar con complicaciones trombóticas iniciales.

Aunque la evolución clínica de una CID puede ser muy variable, existen algunos patrones comunes:

- Anemia hemolítica microangiopática.
- Síntomas respiratorios:
  - Disnea.
  - Cianosis.
  - Dificultad respiratoria extrema.
- Signos y síntomas neurológicos, como convulsiones y coma.
- Cambios renales, incluida oliguria y fracaso renal agudo.
- Insuficiencia circulatoria y shock, que aparecen de forma súbita o progresiva.

Trastornos De Los Leucocitos

99. Enumere las principales formas de leucopenia.

La leucopenia se puede definir como un proceso en el que se produce una reducción anómala del número de leucocitos circulantes (el recuento normal de leucocitos es de 4.000-11.000/µl). Puede cursar como una leucopenia generalizada o como:

- Neutropenia o granulocitopenia (el recuento normal de neutrófilos es de 1.800-7.000/µl).
- Linfopenia (el recuento normal de linfocitos es de 1.500-4.000/µl).

100. ¿Cuál es la patogenia de la neutropenia (agranulocitosis)?

La patogenia de la neutropenia se puede dividir en dos categorías amplias:

- Producción inadecuada o ineficaz de neutrófilos:
  - Supresión de las células madre mieloides (anemia aplásica) y diversos trastornos infiltrativos medulares (tumores y enfermedad granulomatosa).
  - Supresión de los precursores granulocíticos comprometidos (tras la exposición a determinados fármacos).
  - Enfermedades caracterizadas por una granulopoyesis ineficaz (anemia megaloblástica y síndromes mielodisplásicos).
  - Trastornos hereditarios poco frecuentes que se caracterizan por alteraciones de la diferenciación de los granulocitos en relación con alteraciones específicas de genes determinados.
- Acelerada eliminación o destrucción de los neutrófilos:
  - Lesiones de mecanismo inmunitario de los neutrófilos: idiopática, asociada a un trastorno inmunológico definido (p. ej., LES), farmacológico (agentes alquilantes y antimetabolitos).
- Secuestro esplénico.
- Infecciones por bacterias, hongos o rickettsias (aumento del uso periférico).

Puntos Clave: Trastornos de Los Leucocitos ☑

1. La reducción del recuento de leucocitos se llama leucopenia. Su número puede aumentar en la leucocitosis reactiva o en procesos neoplásicos que se llaman leucemias o síndromes mieloproliferativos.
2. Las leucemias se clasifican a nivel clínico o patológico en mieloides o linfoides, agudas o crónicas.
3. Las leucemias linfocíticas y linfoblásticas se relacionan de forma estrecha con los linfomas.
4. El linfoma de Hodgkin es un tipo de linfoma, que se distingue a nivel clínico y en la respuesta al tratamiento de los linfomas no Hodgkin.
5. El mieloma múltiple es la neoplasia más importante de las células plasmáticas.

101. ¿Cuáles son los hallazgos medulares en la neutropenia?

Se pueden reconocer dos cambios patológicos opuestos:

- **Hipocelularidad medular:** en este proceso los precursores de los leucocitos medulares se lesionan o eliminan por fármacos, toxinas, radiación u otros factores. En algunos casos la médula ósea se sustituye por tejido fibroso (mielofibrosis) o células tumorales (anemia por mieloptisis).
- **Hipercelularidad medular:** la médula ósea se rellena de células, sobre todo precursores inmaduros de los granulocitos. Esta alteración es típica de los síndromes mielodisplásticos o de la anemia megaloblástica.

102. ¿Cuáles son las características clínicas de la neutropenia?

- Menor resistencia frente a las infecciones bacterianas.
- Las infecciones suelen cursar como úlceras de la mucosa oral, gingivitis o faringitis (la llamada angina agranulocítica).
- Los ganglios linfáticos locales están aumentados de tamaño.
- Neumonías frecuentes en los casos avanzados.
- Se suele producir sepsis en los casos terminales.

103. Describa las distintas formas de leucocitosis y sus causas.

- Leucocitosis neutrofílica:
  - Infección aguda bacteriana.
  - Inflamación estéril, en concreto necrosis tisular como el infarto de miocardio o las quemaduras.
- Leucocitosis eosinofílica:
  - Alergias, como el asma, la fiebre del heno o las enfermedades alérgicas cutáneas.
  - Infestaciones parasitarias.
  - Reacciones farmacológicas.
- Leucocitosis basofílica (rara).
- Síndromes mieloproliferativos (leucemia mieloide crónica).
- Monocitosis:
  - Infecciones crónicas (tuberculosis, endocarditis bacteriana, rickettsiosis y paludismo).
  - Enfermedades autoinmunitarias (p. ej., LES).
  - Enfermedades inflamatorias intestinales (p. ej., colitis ulcerosa).

104. ¿Qué es una reacción leucemoide y en qué se distingue de una leucemia?

Una reacción leucemoide alude a la existencia de una neutrofilia marcada (>40.000 células/ml) en una reacción inflamatoria aguda y que se puede confundir con una leucemia, sobre todo una leucemia mieloide crónica. La leucocitosis se produce inicialmente por la liberación acelerada de células en la médula ósea y se asocia a un aumento del recuento de los neutrófilos más inmaduros en la sangre (desviación a la izquierda). La diferenciación de la reacción leucemoide y la leucocitosis neoplásica incluye las siguientes características:

- En la reacción leucemoide, las células presentes en la sangre periférica suelen ser más maduras que los mielocitos.
- La actividad de la fosfatasa alcalina leucocitaria es alta en la reacción leucemoide, pero está reducida en la leucemia mieloide crónica.

105. Comente las características clinicopatológicas de la linfadenitis aguda.

- **Hallazgos macroscópicos:** los ganglios linfáticos están edematosos y aumentados de tamaño.
- **Hallazgos microscópicos:** hiperplasia folicular e infiltrados interfoliculares y sinusoidales de células inflamatorias, que incluyen neutrófilos en las infecciones bacterianas y linfocitos en las infecciones virales.
- **Hallazgos clínicos:** ganglios aumentados de tamaño palpables, que pueden ser dolorosos y estar cubiertos de piel enrojecida.

106. ¿Cuáles son los hallazgos histológicos en la linfadenitis crónica inespecífica?

La linfadenitis crónica inespecífica resulta especialmente frecuente en los ganglios axilares e inguinales, que drenan áreas del organismo relativamente extensas. Los ganglios linfáticos de las reacciones crónicas no son dolorosos porque sus cápsulas no están sometidas a una presión aumentada. A nivel histológico estos ganglios linfáticos muestran:

- **Hiperplasia folicular (sobre todo una reacción de linfocitos B):** se encuentra típicamente en respuesta a las infecciones bacterianas.
- **Hiperplasia linfoide paracortical (sobre todo una reacción de linfocitos T):** puede representar reacciones inmunológicas frente a fármacos o una infección viral (mononucleosis infecciosa) y se encuentra tras la vacunación frente a determinados cuadros virales.
- **Histiocitosis sinusal (respuesta macrofágica):** es más llamativa en la infección crónica o en ganglios linfáticos que drenan la linfa de una zona afectada por un tumor maligno.

107. Enumere los principales grupos de neoplasias de los leucocitos.

- Neoplasias linfoides originadas en precursores de los linfocitos T y B:
  - Linfomas malignos (linfomas no Hodgkin [LNH] y enfermedad de Hodgkin [EH]).
  - Plasmocitoma y mieloma múltiple.
- Neoplasias mieloides:
  - Síndrome mielodisplásico.
  - Síndrome mieloproliferativo.
  - Leucemias mieloides.
- Histiocitosis.

108. Comente la diferencia entre leucemia y linfoma.

- La leucemia (literalmente, sangre blanca, está causada por la presencia de leucocitos malignos en la circulación) es un tumor maligno de células hematopoyéticas originado en la médula ósea y que afecta a la sangre periférica y otros tejidos.
- El linfoma es una neoplasia sólida, maligna, del sistema linfoide, que se desarrolla con mayor frecuencia en el ganglio linfático. Otros órganos que contienen tejido linfoide, como la médula ósea, el bazo, las amígdalas, el tubo digestivo, la piel, el aparato pulmonar y el sistema nervioso central, pueden ser también lugares de origen del linfoma.

109. ¿Cómo debutan los linfomas clínicamente?

▪ **Hiperplasia ganglionar indolora:** dos tercios de los LNH y prácticamente todos los casos de EH debutan con una hiperplasia ganglionar indolora (a menudo >2 cm). Las adenopatías pueden ser localizadas o generalizadas. Los demás LNH se originan a nivel extraganglionar (p. ej., piel, estómago y encéfalo) y no se asocian a aumento de tamaño ganglionar.

▪ **Síntomas constitucionales inespecíficos (fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso):** estos síntomas llevan a estudiar al paciente y esto permite el diagnóstico.

110. ¿Cuál es la base para la clasificación de los LNH según la Organización Mundial de la Salud?

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica las entidades patológicas según su morfología microscópica, pero también tiene en consideración las características específicas de las células tumorales, como:

- Inmunofenotipo.
- Genotipo, siempre que se pueda realizar el análisis genético.

111. Enumere los principales grupos de LNH según la OMS.

▪ Neoplasias de precursores de linfocitos B (neoplasias de los linfocitos B inmaduros).

▪ Neoplasias periféricas de linfocitos B (neoplasias de linfocitos B maduros).

▪ Neoplasias de precursores de linfocitos T (neoplasias de linfocitos T inmaduros).

▪ Neoplasias de linfocitos T periféricos y células asesinas naturales (*natural killer,* NK) (neoplasias de linfocitos T maduros y células NK).

112. ¿Cuál es el papel de la histología, la biopsia medular, la inmunohistoquímica, la citogenética y la biología molecular en el diagnóstico de los LNH?

- Histopatología:
  - Aporta información sobre el patrón del crecimiento tumoral dentro de los ganglios (nodular o difuso), el tipo celular (nivel de diferenciación) y el tamaño (pequeñas, grandes o mixtas grandes y pequeñas).
  - Es esencial para la interpretación de los datos del inmunofenotipo y el genotipo.
  - Es el patrón de referencia para la clasificación del linfoma, la determinación del pronóstico y la toma de decisiones sobre las opciones terapéuticas.
- Biopsia medular:
  - Importante para la estadificación de la enfermedad, esencial para el tratamiento y el pronóstico.
- Inmunohistoquímica:
  - Ayuda a establecer la monoclonalidad de la población neoplásica.
  - Ayuda a identificar el tipo de célula tumoral y el grado de diferenciación, dato importante para la clasificación de las neoplasias linfoides, su tratamiento y su pronóstico.
- Citogenética y biología molecular:
  - Las alteraciones genéticas y cromosómicas específicas resultan útiles para clasificar los linfomas en subtipos difíciles de reconocer mediante otras técnicas.
  - Las alteraciones genéticas y cromosómicas específicas confirman que un linfoma se ha clasificado bien con las otras técnicas.

113. ¿Son todos los linfomas malignos?

Sí. No existen linfomas benignos. Aunque todas las neoplasias linfoides son malignas, el grado de malignidad varía según los distintos tipos.

114. Enumere la célula de origen de la mayor parte de los LNH.

La mayoría de las neoplasias linfoides (80-85%) se originan en los linfocitos B. Los tumores de linfocitos T son menos frecuentes y las neoplasias originadas en células NK o histiocitos son muy poco frecuentes.

115. Describa qué regiones anatómicas de los ganglios linfáticos están ocupadas por los linfocitos T neoplásicos y cuáles por los linfocitos B.

Los linfocitos B y T neoplásicos se suelen alojar y crecer en regiones del ganglio que estaban ocupadas previamente por sus equivalentes no neoplásicos. Por ejemplo, los linfomas foliculares proliferan en las zonas B del ganglio y producen un patrón de crecimiento nodular o folicular, mientras que los linfomas T crecen de forma típica en las zonas T paracorticales.

116. ¿Por qué es tan importante estadificar el LNH y la EH?

La estadificación de los LNH aporta información pronóstica útil, pero la estadificación todavía es más importante para valorar a pacientes con EH. La diseminación de la EH es bastante predecible. La afectación ganglionar es previa a la esplénica, que suele preceder a la enfermedad hepática, y la afectación hepática suele ocurrir antes de la afectación medular y extraganglionar.

117. ¿Qué cuatro entidades patológicas son responsables de la mayor parte de las neoplasias linfoides y de células plasmáticas?

- Linfoma folicular.
- Linfoma difuso de células B grandes.
- Leucemia linfática crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas.
- Mieloma múltiple.

118. Enumere los dos LNH más frecuentes en la infancia y la adolescencia.

- Leucemia linfoblástica aguda/linfoma linfoblástico (LLA/LLB).
- Linfoma de Burkitt.

119. Enumere los principales rasgos clínicos y biológicos sobre la LLA/LLB.

▪ Se produce una proliferación neoplásica clonal de las células madre linfoides llamadas linfoblastos.

▪ Se afectan fundamentalmente la médula ósea, los ganglios linfáticos y otros órganos linfoides.

▪ La diseminación extraganglionar a otros órganos no linfoides (p. ej., encéfalo y testículo) es frecuente.

▪ A nivel inmunofenotípico se clasifican como:

- Linfocitos B (85%), que muestran reordenamiento del gen de las inmunoglobulinas.
- Linfocitos T (10%).
- Célula nula (célula pre-B y pre-T; <5%).

▪ Más del 95% de los casos expresa la desoxinucleotidil transferasa terminal (TdT), una ADN polimerasa especializada presente en los linfoblastos pre-B y pre-T.

▪ Los cambios cromosómicos (numéricos y estructurales, sobre todo translocaciones) correlacionan con el inmunofenotipo en más del 90% de los pacientes y en algunos casos condicionan el pronóstico.

120. ¿Cuál es la edad de incidencia máxima de LLA/LLB?

La mayor parte de los pacientes tienen menos de 15 años y la edad de máxima incidencia en niños son los 4 años. La LLA/LLB se puede encontrar también en adultos.

121. ¿Cuáles son las características clínicas comunes de la LLA/LLB?

- Inicio abrupto, tempestuoso.
- Fatiga (secundaria a la anemia).
- Fiebre (por la neutropenia).
- Hemorragias (por la trombocitopenia).
- Dolor e hipersensibilidad ósea (por expansión medular con infiltración del subperiostio).
- Linfadenopatías generalizadas, esplenomegalia, hepatomegalia e hipertrofia testicular.
- Manifestaciones neurológicas, como cefaleas, vómitos y parálisis nerviosas por diseminación meníngea.

122. Comente el pronóstico de la LLA/LLB.

Antes de la introducción de la quimioterapia moderna, la mediana de supervivencia tras el diagnóstico era sólo 2 meses. Con la quimioterapia agresiva más del 90% de los niños logra la remisión completa y al menos dos tercios se curan de forma permanente.

De forma global, los factores pronósticos más importantes son la edad de aparición, la extensión de la enfermedad, que se mide con el recuento de leucocitos en sangre periférica, y la extensión de la afectación extraganglionar.

123. Enumere las características de la LLA/LLB asociadas a un pronóstico favorable y desfavorable.

Véase la tabla 9-2.

TABLA 9-2 Características Pronósticas Asociadas a La Leucemia Linfoblástica Aguda/Linfoma Linfoblástico

Características	**Favorables**	**Desfavorables**
Inmunofenotipo	Linfocito pre-B	Linfocitos B y T maduros
Linfocitosis	<10.000	>50.000
Cambios cromosómicos	Hiperdiploidía	Otras translocaciones (>50 cromosomas), t(12,21)
Edad	3–7 años	<1 o >10 años y adultos
Sexo	Mujer	Varón

124. ¿Qué es la leucemia linfática crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas?

La leucemia linfática crónica (LLC) es la variante de leucemia más frecuente en Estados Unidos (30%). El linfoma linfocítico de células pequeñas (LLCP) es una forma frecuente de linfoma. La proporción varón:mujer es de 2:1. Las características más importantes de la LLC/LLCP son:

- Expansión clonal maligna de células linfoides bien diferenciadas.
- Las células malignas se parecen a los linfocitos B maduros y expresan los marcadores típicos de los linfocitos B, como CD20.
- Puede debutar con adenopatías generalizadas (es decir, linfoma) o como una leucemia con afectación medular.
- Se producen alteraciones cromosómicas en más del 50% de los casos.

125. Describa las características clinicopatológicas de la LLC/LLCP.

▪ **Sangre periférica:** se produce un aumento del recuento de linfocitos pequeños redondos con escaso citoplasma. Estas células se rompen con facilidad durante la extensión y determinan las llamadas células aplastadas.

▪ **Médula ósea:** se produce afectación en todos los casos de LLC y la mayor parte de los de LLCP, que pueden adoptar el aspecto de infiltrados intersticiales o agregados no paratrabeculares de linfocitos pequeños.

▪ **Tejidos linfoides:** se reconoce una infiltración difusa de los ganglios por células pequeñas que borran la arquitectura y además hay esplenomegalia (infiltración de la pulpa roja y blanca por células tumorales).

126. ¿Cómo debuta clínicamente la LLC/LLCP?

▪ Suelen ser cuadros asintomáticos.

▪ Mediana de edad en el momento de presentación: 60 años (raros en personas jóvenes).

▪ Síntomas iniciales inespecíficos, que incluyen fatigabilidad fácil, adelgazamiento y anorexia.

▪ Linfadenopatías generalizadas y hepatoesplenomegalia (50-60% de los casos).

▪ Afectación medular en la LLC y también en muchos casos de LLCP.

▪ Se reconoce linfocitosis.

▪ Aumento de la susceptibilidad a las infecciones bacterianas por hipogammaglobulinemia.

▪ La anemia hemolítica o la trombocitopenia autoinmunitaria se deben a anticuerpos frente a los hematíes o las plaquetas.

127. Describa la evolución clínica y el pronóstico de la LLC/LLCP.

Estas enfermedades suelen seguir un curso prolongado, aunque se describen notables variaciones entre los casos y según el estadio clínico. La supervivencia media son 6 años, pero puede alcanzar o superar los 10 años cuando la carga tumoral es mínima. El síndrome de Richter es una forma rara y agresiva de leucemia aguda, que se debe a la transformación de una LLC/LLCP en un linfoma B difuso de células grandes. Cabe esperar un pronóstico desfavorable cuando se encuentra:

- Estadio avanzado (estadios 0-II, favorable; estadios III y IV, desfavorable).
- Anemia y trombocitopenia.
- Afectación medular difusa en lugar de nodular.
- Múltiples alteraciones cromosómicas.

128. ¿Qué es un linfoma folicular?

Este tipo de LNH es un tumor maligno constituido por linfocitos B bien diferenciados. Estas células forman folículos, por lo que recuerdan a la maduración de los linfocitos B normales. Este proceso debuta con linfadenopatías indoloras, con frecuencia generalizadas. En un 10% de los pacientes la afectación de la sangre periférica es suficiente para provocar una linfocitosis. La afectación medular con agregados linfoides paratrabeculares se describe en un 85% de los pacientes. Es frecuente la afectación de la pulpa blanca esplénica y las tríadas portales hepáticas.

129. ¿Cuál es la frecuencia del linfoma folicular?

Se trata del tipo más frecuente de LNH y representa un 45% aproximadamente de todos los linfomas en adultos. Afecta por igual a varones y mujeres y aparece en pacientes de mediana edad. Es menos frecuente en Europa que en Estados Unidos y es infrecuente en Asia.

130. ¿Cuál es el papel del gen de bcl-2 en la patogenia del linfoma folicular?

La característica del linfoma folicular es la translocación t(14;18), que determina una sobreexpresión del gen *bcl-2*. Este gen codifica una proteína que inhibe la apoptosis. Los linfocitos B con un centro folicular normal no expresan *bcl-2* y están programados para morir pasado un tiempo. Por otro lado, las células de los linfomas foliculares que expresan *bcl-2* tienen una vida larga y persisten en los ganglios linfáticos durante períodos prolongados.

131. ¿Cuál es la evolución clínica típica del linfoma folicular y por qué acaba falleciendo la mayor parte de los pacientes afectados por este proceso?

Los pacientes acuden por linfadenopatías indoloras generalizadas, que evolucionan a un linfoma difuso de células B grandes en el 30-50% de los casos. El linfoma folicular es incurable, con una mediana de supervivencia de 7-9 años. El tratamiento agresivo no mejora la supervivencia, de forma que el abordaje clínico habitual es aplicar tratamientos paliativos con quimioterapia en dosis bajas o radioterapia cuando presentan síntomas.

132. Describa las principales características patológicas del linfoma B difuso de células grandes.

Las características morfológicas habituales del linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) son:

- Células del linfoma relativamente grandes.
- Patrón de crecimiento difuso que borra la arquitectura normal del ganglio.
- Variabilidad morfológica considerable de una célula a otra (algunas células pueden incluso asemejarse a las células de Reed-Sternberg, de las que sólo se pueden distinguir con la inmunohistoquímica).

133. ¿Cuál es la evolución clínica típica de los LBDCG?

Los LBDCG cursan como un tumor de crecimiento rápido y con frecuencia sintomático en una sola zona ganglionar o extraganglionar. Estas localizaciones incluyen el tubo digestivo, la piel, el hueso, el encéfalo, el anillo de Waldeyer, el hígado y el bazo. La afectación medular se produce en fases tardías de la evolución y es raro que se expresen con un cuadro de leucemia.

Los linfomas B difusos de células grandes son tumores agresivos, que matan con rapidez si no se tratan. Con quimioterapia combinada intensa se consigue la remisión completa en el 60-80% de los casos y aproximadamente el 50% sigue libre de enfermedad. La enfermedad limitada a una sola región se asocia a un pronóstico mejor que la enfermedad que afecta de forma difusa a los ganglios y que ocasiona masas tumorales voluminosas.

134. ¿Qué es un linfoma de Burkitt?

El linfoma de Burkitt es un tumor de linfocitos B relativamente maduros asociado a translocaciones del gen *c-myc* en el cromosoma 8. Su característica es una translocación t(8;14). Se describen tres formas clínicas:

- Linfoma de Burkitt africano (endémico).
- Linfoma de Burkitt esporádico (no endémico).
- Subgrupos de linfomas agresivos en pacientes infectados por VIH.

El aspecto histológico del linfoma de Burkitt es idéntico en las tres formas, aunque existen algunas diferencias clínicas, genotípicas y etiológicas.

135. Enumere los principales rasgos microscópicos del linfoma de Burkitt.

- Se produce una infiltración ganglionar difusa por células linfoides de talla intermedia con núcleos redondos u ovales, de cromatina tosca y con varios nucléolos.
- Las mitosis son frecuentes.
- Las numerosas células tumorales apoptósicas captadas por los macrófagos residentes determinan que el ganglio tenga aspecto «en cielo estrellado».
- Es frecuente la afectación extraganglionar.

136. ¿En qué se distingue el linfoma de Burkitt endémico de la forma no endémica de la enfermedad?

Los linfomas de Burkitt tanto endémicos como no endémicos afectan principalmente a niños y adultos jóvenes. Ambos tipos responden bien al tratamiento con quimioterapia.

La forma endémica debuta con una masa mandibular y afectación de las vísceras abdominales: riñones, ovarios y suprarrenales.

La forma no endémica debuta con una masa abdominal que afecta al íleon-ciego y el peritoneo.

137. ¿Cuáles son las principales características de las neoplasias de células plasmáticas y las entidades relacionadas?

Las neoplasias de células plasmáticas y entidades relacionadas son neoplasias linfoides de linfocitos B con diferenciación terminal, en todas las cuales se produce la expansión de un clon único de células plasmáticas secretoras de Ig. En consecuencia, se produce un aumento de las concentraciones séricas de una Ig homogénea única o sus fragmentos en todos estos procesos. Con frecuencia (aunque no siempre), estas proliferaciones clonales (que se llaman también discrasias) se comportan de forma maligna. La Ig monoclonal en la sangre se llama componente M (en referencia al mieloma). Los componentes M completos se limitan en gran medida al plasma circulante y el líquido extracelular. Pueden aparecer también en la orina en casos con lesiones glomerulares y proteinuria intensa.

138. ¿Cuáles son las principales características clínicas y patológicas del mieloma múltiple?

- Se caracteriza por múltiples masas tumorales de células plasmáticas neoplásicas, que afectan al sistema esquelético (en ocasiones se afectan ganglios y localizaciones extraganglionares, como la piel).
- La incidencia es más elevada en varones y ancianos (la edad máxima son 50-60 años).
- Es frecuente que la enfermedad se localice en la columna vertebral, las costillas, el cráneo, la clavícula y la escápula.
- A nivel microscópico la médula está infiltrado de forma difusa o en forma de masas a modo de sábanas de células plasmáticas (en general >30% de las células) con un prominente aparato de Golgi y un núcleo de localización excéntrica.
- Los pacientes debutan clínicamente con dolor óseo, fracturas patológicas o ambos por infiltración ósea. Se observa una hipercalcemia por la reabsorción del hueso, que produce confusión, debilidad, obnubilación, estreñimiento y poliuria y que contribuye a la enfermedad renal. La menor producción de Ig normal se asocia a infecciones bacterianas de repetición. La inmunidad celular está relativamente conservada. La afectación medular determina una anemia normocítica y normocrómica y en ocasiones una leucopenia con trombocitopenia.
- El mieloma solitario o plasmocitoma solitario es una variante poco frecuente, que se corresponde con una neoplasia de células plasmáticas que debuta con una lesión solitaria ósea o en los tejidos blandos.

Véase la figura 9-4.

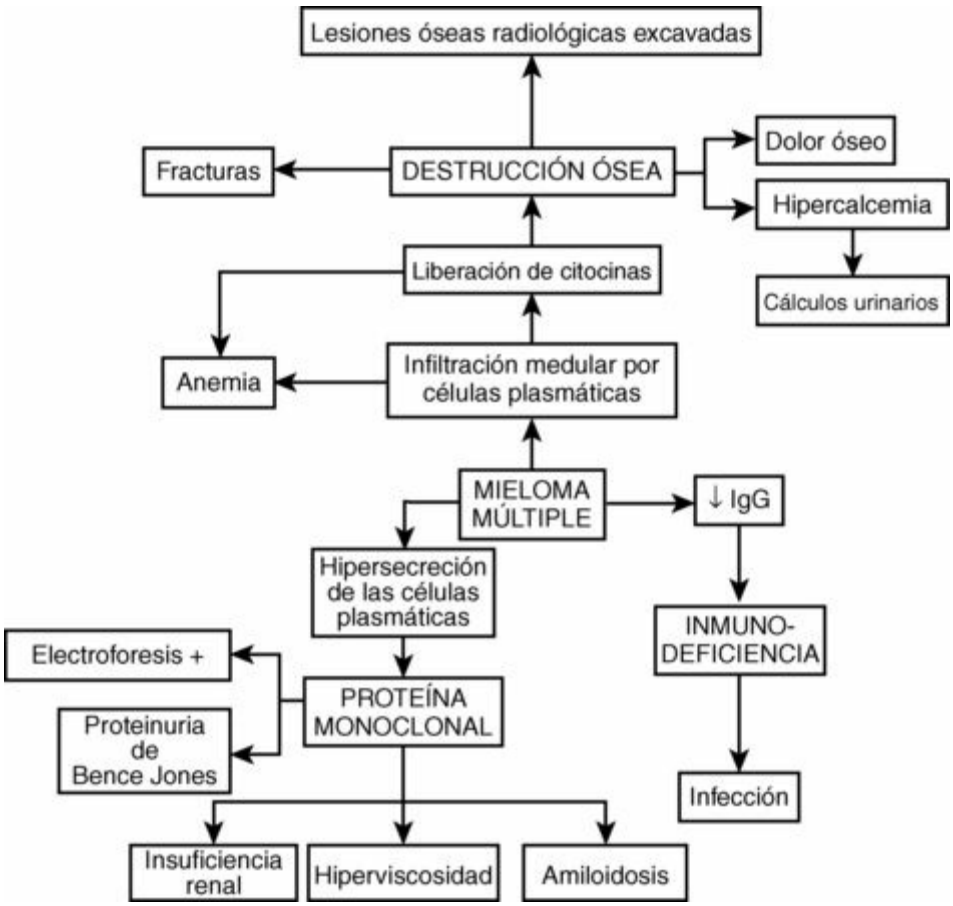


Figura 9-4. Características clínicas del mieloma múltiple. La mayor parte de los signos y síntomas se deben a la proliferación clonal de células plasmáticas tumorales y la secreción por parte de las mismas de inmunoglobulinas y citocinas.
(De Damjanov I: *Pathophysiology.* Filadelfia, Saunders, 2008, pág. 228.)

139. ¿Cómo se diagnostica el mieloma múltiple?

▪ El diagnóstico clinicopatológico de mieloma múltiple depende de los hallazgos radiológicos y de laboratorio.

▪ A nivel radiológico las lesiones óseas aparecen como defectos excavados de forma neta con aspecto de producidas por un sacabocados, aunque se puede encontrar también una osteoporosis.

▪ El análisis electroforético muestra que un 99% de los pacientes con mieloma múltiple tiene concentraciones altas de IgG (o IgA) en sangre, cadenas ligeras (proteínas de Bence Jones) en orina o ambos.

▪ El estudio de la médula muestra en ocasiones un aumento de células plasmáticas intersticiales o sábanas de células tumorales agregadas, que sustituyen por completo a los elementos normales.

▪ La proteinuria de Bence Jones y la proteína M sérica se observan en el 60-70% de todos los pacientes con mieloma. En un 20% de los pacientes aproximadamente la proteinuria de Bence Jones aparece como dato aislado. Sin embargo, el 1% de los mielomas no son secretores y se producen en ausencia de proteínas M séricas o en orina detectables.

140. ¿Qué es la proteinuria de Bence Jones?

Las células plasmáticas normales se caracterizan por un estrecho equilibrio entre la producción y el acoplamiento de las cadenas pesadas y ligeras. Este equilibrio se suele perder con frecuencia en las células plasmáticas neoplásicas, condicionando la producción de un exceso de cadenas ligeras o pesadas además de Ig completas. Sólo se pueden producir cadenas ligeras o pesadas sin Ig completas. Las cadenas ligeras libres, que se llaman proteínas de Bence Jones, son lo bastante pequeñas como para excretarse con rapidez en la orina. Con frecuencia se eliminan de forma completa de la sangre o aparecen en concentraciones muy bajas. Sin embargo, en pacientes con fracaso renal o cuando la síntesis es masiva pueden aparecer concentraciones significativas de proteínas de Bence Jones en la sangre.

141. Enumere las complicaciones más frecuentes y las causas de muerte más habituales en los pacientes con mieloma múltiple.

Las complicaciones más frecuentes son:

- Dolor óseo por aumento de la actividad osteoclástica.
- Microfracturas.
- Anemia por la ocupación medular por las células plasmáticas proliferativas.
- Insuficiencia renal por proteinuria de Bence Jones o amiloidosis, que es la causa más frecuente de muerte.
- La síntesis normal de IgG se suprime y las infecciones son frecuentes por la hipogammaglobulinemia.

142. ¿Qué pronóstico tiene el mieloma múltiple?

El pronóstico es en general malo. Las lesiones líticas múltiples indican una supervivencia de 6-12 meses, mientras que un mieloma indolente puede sobrevivir durante años. La quimioterapia consigue la remisión del 50-70% de los casos, con medianas de supervivencia de 3 años. El trasplante autólogo de médula ósea mejora algo la supervivencia, pero no es curativo.

143. ¿Cuáles son las principales características patológicas y clínicas del linfoma linfoplasmocítico?

Este linfoma B difuso se caracteriza por infiltrados difusos medulares constituidos por linfocitos, células plasmáticas y linfocitos plasmocitoides de tamaño intermedio. En ocasiones se reconocen inclusiones positivas para PAS que contienen Ig en el citoplasma (cuerpos de Russell) o el núcleo (cuerpos de Dutcher).

Los pacientes consultan por síntomas inespecíficos (debilidad, fatiga y pérdida de peso), linfadenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia y en ocasiones síndrome de hiperviscosidad.

144. ¿Qué es la macroglobulinemia de Waldenström?

▪ Se trata de un síndrome específico, más frecuente en pacientes de mediana edad y ancianos con linfoma linfoplasmocítico, que muestran un porcentaje importante de células tumorales con diferenciación terminal a células plasmáticas.

▪ Las células neoplásicas secretan IgM monoclonales, en ocasiones en cantidades suficientes para ocasionar un síndrome por hiperviscosidad. Debuta con:

- Alteraciones visuales por las venas tortuosas y distendidas, además de por hemorragias y exudados retinianos.
- Problemas neurológicos, como cefaleas, mareos, sordera y aletargamiento.
- Hemorragia por la formación de complejos entre la IgM y los factores de la coagulación y también por alteraciones de la función plaquetaria.
- Crioglobulinemia por la precipitación de IgM a temperaturas bajas, que provoca síntomas como el fenómeno de Raynaud y la urticaria por frío.

145. Enumere las principales características del linfoma T periférico no es-pecificado.

▪ No existen características morfológicas patognomónicas del linfoma T periférico y, en conjunto, se trata de linfomas heterogéneos y difíciles de clasificar.

▪ La arquitectura de los ganglios afectados se borra de forma difusa por los tumores, que están constituidos de forma característica por una mezcla pleomórfica de linfocitos T malignos de talla pequeña, intermedia y grande.

▪ El diagnóstico sólo se puede confirmar mediante el inmunofenotipo.

▪ Los pacientes suelen consultar por linfadenopatías generalizadas, en ocasiones asociadas a eosinofilia, prurito, fiebre y pérdida de peso.

▪ La incidencia de recaídas parece mayor que la observada en las neoplasias B maduras agresivas.

146. ¿Que tipo de linfoma afecta a los pacientes infectados por el virus linfotrópico T humano (HTLV)-1?

- Los pacientes infectados por HTLV-1 (un virus oncogénico) debutan con una leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto, una neoplasia de los linfocitos T CD4+.
- La enfermedad se caracteriza por lesiones cutáneas, adenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia, linfocitosis en sangre periférica e hipercalcemia.
- En la mayor parte de los casos se trata de un proceso rápidamente progresivo y mortal en meses a 1 año y que no responde a la quimioterapia agresiva.

147. ¿Cuáles son las características comunes y las diferencias entre la micosis fungoide y el síndrome de Sézary?

▪ La micosis fungoide y el síndrome de Sézary son manifestaciones distintas de una sola neoplasia. La micosis fungoide es un trastorno indolente de los linfocitos T CD4+ periféricos que se caracteriza por afectar a la piel. Por eso se incluye dentro del grupo de neoplasias linfoides T cutáneas.

▪ La micosis fungoide debuta con una fase inflamatoria premicótica y progresa a una fase tumoral a través de una fase de placa. Se caracteriza a nivel histológico por infiltración de la epidermis y la dermis por linfocitos T neoplásicos. Estas células presentan un «núcleo cerebriforme» que se reconoce en microscopia electrónica como unos repliegues extensos de la membrana nuclear. La enfermedad se suele diseminar de forma extracutánea, sobre todo a los ganglios y la médula ósea.

▪ El síndrome de Sézary es una variante en la que la afectación cutánea típica es una eritrodermia exfoliativa generalizada. A diferencia de las lesiones de la micosis fungoide, las lesiones cutáneas no suelen provocar tumefacciones evidentes. Además, los pacientes suelen desarrollar una leucemia asociada de células de Sézary, que muestran el mismo aspecto cerebriforme descrito en los infiltrados tisulares de la micosis fungoide. Las células tumorales circulantes se pueden identificar también en los frotis de sangre periférica de hasta un 25% de los casos de micosis fungoides en fase de placa o tumor, lo que resalta el solapamiento entre la micosis fungoide y el síndrome de Sézary.

▪ La mediana de supervivencia de los pacientes con micosis fungoide o síndrome de Sézary suele ser de 8 o 9 años. En algunos casos la evolución final es el desarrollo de un linfoma T de células grandes.

148. ¿Qué es la enfermedad de Hodgkin (EH)?

La EH es un tipo de linfoma originado en un solo ganglio o cadena ganglionar y que se disemina de forma típica a ganglios anatómicamente contiguos. Se caracteriza a nivel morfológico por la existencia de células neoplásicas gigantes, las células de Reed-Sternberg (RS), que inducen la acumulación de linfocitos, histiocitos y granulocitos reactivos. Las células neoplásicas son una fracción menor (1-5%) de la masa de células tumorales total. La EH es una de las lesiones malignas más frecuentes en adultos jóvenes y la media de edad en el momento del diagnóstico son 32 años. Se trata de una enfermedad susceptible de curación en la mayor parte de los casos.

149. Enumere los principales subtipos de enfermedad de Hodgkin.

Se reconocen cinco subtipos de EH. Los cuatro primeros se agrupan dentro de la llamada EH clásica, mientras que el último (de predominio linfocítico) se considera una entidad distinta:

- EH de tipo esclerosis nodular (65-75% de los casos).
- EH de tipo celularidad mixta (20-25% de los casos).
- EH rica en linfocitos (poco frecuente).
- EH de tipo depleción linfocítica (una variante infrecuente y algo discutida de la enfermedad).
- EH de predominio linfocítico (6%).

150. ¿Qué son las células RS y lacunares?

▪ Las células RS son grandes y binucleadas o bilobuladas de forma que las dos mitades parecen imágenes especulares una de la otra. Pueden existir también núcleos múltiples o núcleos solitarios multilobulados. El núcleo está dentro de un abundante citoplasma anfófilo. Los nucléolos grandes, parecidos a inclusiones a modo de ojo de lechuza se suelen rodear de un halo claro.

▪ Las células lacunares, que se encuentran sobre todo en la esclerosis nodular, son variantes de células RS que tienen núcleos solitarios plegados de forma más delicada y rodeados de abundante citoplasma pálido que se retrae durante el procesamiento.

151. Comente la diseminación de la EH y cómo se emplea el grado de extensión para la estadificación de esta enfermedad.

La EH se disemina de una forma predecible por contigüidad y la enfermedad ganglionar antecede a la esplénica, que a su vez lo hace a la afectación hepática, medular y extraganglionar de forma sucesiva. Por tanto, los pacientes con enfermedad limitada se pueden curar con la radioterapia y la estadificación de la EH predice el pronóstico y orienta el tratamiento. Se describen cuatro estadios según la diseminación de las células tumorales:

- I: afectación de un solo ganglio linfático, sobre todo en el cuello.
- II: afectación de dos ganglios o más al mismo lado del diafragma.
- III: afectación de regiones ganglionares a ambos lados del diafragma, que pueden incluir el bazo.
- IV: focos de afectación múltiples o diseminados de uno o más órganos extralinfáticos asociado o no a afectación ganglionar.

152. Describa la presentación, evolución clínica y pronóstico característicos de la EH.

La EH debuta con una hiperplasia de grupos ganglionares localizados. Los ganglios suelen ser firmes, móviles y no dolorosos, aunque pueden doler cuando se consume alcohol.

La hiperplasia ganglionar localizada se extiende a estructuras linfoides contiguas y al final afecta al tejido no linfoide. El crecimiento puede ser variable y algunos ganglios permanecen estables durante largos períodos, mientras que otros experimentan una regresión espontánea.

El pronóstico depende fundamentalmente de la carga tumoral (es decir, el estadio) más que del subtipo histológico. Otros rasgos de buen pronóstico son la juventud y la ausencia de síntomas B. El tratamiento suele incluir radioterapia en las formas precoces y poliquimioterapia en las fases tardías de la enfermedad. Las complicaciones a largo plazo del tratamiento incluyen tumores malignos secundarios y complicaciones no neoplásicos de la radioterapia. Las principales neoplasias secundarias son los síndromes mielodisplásicos y la leucemia mieloide aguda (LMA, que se atribuye a los alquilantes) y también el carcinoma de pulmón (secundario a la radioterapia).

153. ¿Qué rasgos clínicos distinguen la EH del LNH?

Véase la tabla 9-3.

TABLA 9-3 Características Clínicas Para Diferenciar La Enfermedad de Hodgkin del Linfoma no Hodgkin

Enfermedad de Hodgkin	Linfoma no Hodgkin
Localizado en un solo grupo ganglionar axial	Afectación de múltiples ganglios periféricos
Diseminación por contigüidad	Diseminación sin contigüidad
Poco frecuente afectación de ganglios mesentéricos y del anillo de Waldeyer	Frecuente afectación de ganglios mesentéricos y del anillo de Waldeyer
Infrecuente afectación extraganglionar	Frecuente afectación extraganglionar

154. ¿Cuál es la célula progenitora común de todas las neoplasias mieloides?

La célula progenitora común es un precursor mieloide que en condiciones normales da lugar a las células mieloides diferenciadas (es decir, eritrocitos, granulocitos, monocitos y plaquetas).

155. ¿Cuáles son las tres categorías fundamentales de neoplasias mieloides?

Las neoplasias mieloides afectan casi siempre de forma primaria a la médula ósea y, en menor grado, a órganos hematopoyéticos secundarios (bazo, hígado y ganglios) y debutan con alteraciones de la hematopoyesis. Se describen tres grandes categorías de neoplasias mieloides:

- LMA, caracterizada por la acumulación de células mieloides inmaduras a nivel medular.
- Síndromes mielodisplásicos (SMD), asociados a una hematopoyesis ineficaz con las consiguientes citopenias.
- Síndromes mieloproliferativos (SMP) crónicos, que se suelen asociar a un aumento de la producción de células mieloides con diferenciación terminal.

156. Defina una leucemia mieloide aguda.

La LMA es una enfermedad neoplásica que se produce por sustitución de la médula ósea normal por más de un 20% de blastos de las líneas mieloides precoces (es decir, indiferenciados). Pueden existir uno o más tipos de células. La consecuencia más frecuente es la ocupación de la médula con supresión de la hematopoyesis normal, que determina anemia, neutropenia y trombocitopenia. Por tanto, las complicaciones incluyen anemia, infección y hemorragia no controlada.

157. ¿Cuál es la frecuencia de la LMA y a quién afecta con más frecuencia?

La LMA supone un 20% de todas las leucemias en los países occidentales. Afecta sobre todo a adultos de 15 a 39 años, aunque se encuentran casos también en niños y adultos mayores. Supone un 20% de todas las leucemias de la infancia.

158. ¿Cómo se clasifica la LMA?

La OMS clasifica la LMA según datos cromosómicos o genéticos y marcadores inmunofenotípicos de diferenciación. Esta clasificación incluye también la anterior clasificación francesa-americana-británica (FAB) basada en la morfología medular. Los subtipos más frecuentes de leucemia mieloide aguda de la FAB son:

- M2: LMA con maduración.
- M1: LMA sin maduración.
- M4: leucemia mielomonocítica aguda.

159. ¿Cómo se diagnostica la LMA?

▪ Se consideran los rasgos clínicos.

▪ La biopsia de médula ósea debería demostrar al menos un 20% de blastos mieloides.

▪ La citogenética es parte fundamental del diagnóstico.

▪ Son típicas las translocaciones, deleciones o monosomías de los cromosomas.

▪ Los frotis de sangre periférica contienen blastos de forma característica.

▪ Los frotis de sangre periférica de algunos pacientes con leucemia no contienen blastos (leucemia aleucémica).

▪ Pueden afectarse órganos hematopoyéticos de forma secundaria (bazo, hígado y ganglios).

160. ¿Cómo aparece la LMA en clínica? Enumere las complicaciones más fre-cuentes.

▪ La LMA suele debutar con fatiga, fiebre y hemorragia espontánea de las mucosas (encías y vía urinaria) y la piel (petequias y equimosis).

▪ Los procoagulantes liberados por las células leucémicas pueden causar una coagulación intravascular diseminada.

▪ Las infecciones afectan a la cavidad oral, piel, pulmones, riñones, vejiga urinaria y colon.

▪ Adenopatías y organomegalias leves.

▪ En los tumores con diferenciación monocítica, infiltración de la piel y las encías (en ocasiones).

▪ La afectación del sistema nervioso central es posible, aunque es menos frecuente que en la LLA.

▪ En raras ocasiones los pacientes consultan por masas localizadas de mieloblastos sin afectación medular o de sangre periférica (mieloblastomas, sarcomas granulocíticos o cloromas).

▪ Las complicaciones secundarias al tratamiento incluyen hepatopatía venooclusiva, enfermedad injerto contra huésped e infecciones.

161. Defina los síndromes mielodisplásicos.

Los SMD son un grupo de trastornos clonales de las células madre caracterizados por defectos en la maduración celular. La consecuencia es una hematopoyesis ineficaz con un riesgo aumentado de evolución a LMA. La médula ósea de los pacientes con un SMD está sustituida total o parcialmente por una progenia clonal de células madre multipotenciales mutantes. Aunque las células madre conservan la capacidad de diferenciarse a hematíes, granulocitos y plaquetas, la diferenciación es ineficaz y desordenada. Por tanto, la médula suele ser hiper o normocelular, pero en la sangre periférica se describe una pancitopenia.

162. ¿Cuáles son las dos formas esenciales de SMD?

El SMD idiopático o primario suele afectar a pacientes mayores de 50 años y suele evolucionar de forma insidiosa.

El SMD secundario al tratamiento (SMD-t) es una complicación de un tratamiento mie-losupresor previo farmacológico o con radioterapia y suele producirse a los 2-8 años de la exposición.

163. ¿Cuál es la evolución clínica de un SMD típico?

Cuando los pacientes consultan por un SMD pueden estar asintomáticos o presentar debilidad, infecciones y hemorragias (por la pancitopenia). Según el subtipo de SMD primario, la mediana de supervivencia oscila entre 9 y 29 meses. Los pacientes con SMD-t muestran un pronóstico peor con una mediana de supervivencia general de 4-8 meses. Entre el 10 y el 40% de los pacientes desarrolla una LMA y algunos fallecen por hemorragias (trombocitopenia) o infecciones (neutropenia). No se reconoce un tratamiento eficaz del SMD en adultos, aunque en los niños se puede realizar un trasplante alogénico de médula ósea.

164. Enumere cuatro entidades incluidas bajo el nombre SMP crónico.

- Leucemia mieloide crónica (LMC).
- Policitemia vera (PCV).
- Trombocitemia esencial.
- Mielofibrosis crónica idiopática (MCI).

165. ¿Cuáles son las principales características de los SMP crónicos?

La diana de la transformación neoplásica de la mayor parte de los SMP crónicos es una célula progenitora multipotencial, que da origen a los eritrocitos, plaquetas, granulocitos y monocitos maduros. La LMC parece una excepción porque afecta a las células pluripotenciales que originan las células linfoides y mieloides.

Las células neoplásicas y sus descendientes inundan la médula ósea y suprimen a las células progenitoras normales residuales, como sucede en la LMA. La principal diferencia es la diferenciación de células terminales, que inicialmente no se altera en los SMP crónicos y esto determina una hipercelularidad medular con aumento de la hematopoyesis, asociada con frecuencia a un aumento de los recuentos celulares en sangre periférica.

En todos los SMP crónicos, las células madre neoplásicas pueden circular y alojarse en órganos hematopoyéticos secundarios, sobre todo el bazo, donde dan lugar a hematopoyesis extramedular. Por tanto, todos los SMP crónicos determinan grados variables de esplenomegalia. También comparten la tendencia a culminar en una fase de agotamiento, que incluye fibrosis medular y citopenias en sangre periférica. Todos los SMP pueden evolucionar con el tiempo a leucemias agudas, aunque sólo la LMC lo hace de forma constante.

A diferencia de lo que sucede en las neoplasias linfoides y la LMA, los hallazgos patológicos en los SMP crónicos son inespecíficos. Muestran un grado notable de solapamiento entre ellos y también con procesos reactivos que producen hiperplasia medular. El diagnóstico y la clasificación se basan en la correlación de los hallazgos morfológicos con otros datos clínicos y de laboratorio.

166. ¿Qué es la LMC?

La LMC es un SMP crónico, que afecta sobre todo a adultos de 25 a 60 años de edad y que contiene el gen de fusión *BCR-ABL*. En más del 90% de los casos de LMC, el cariotipo muestra una translocación t(9:22), que origina el cromosoma Filadelfia (oncogén que determina un aumento de la actividad tirosina cinasa):

- La médula ósea muestra una celularidad del 100% (normalmente el 50% es grasa) y se caracteriza histológicamente por el predominio de los precursores granulocíticos en maduración con aumento del número de megacariocitos (con frecuencia incluidas formas displásicas pequeñas).
- La sangre periférica muestra una leucocitosis importante con muchos neutrófilos, metamielocitos y mielocitos, pero menos del 10% de mieloblastos.
- La hematopoyesis extramedular neoplásica produce esplenomegalia (expansión de la pulpa roja) con posible hepatomegalia y adenopatías.
- Los leucocitos neoplásicos no expresan la fosfatasa alcalina leucocitaria.

167. ¿Cómo evoluciona clínicamente la LMC?

Los pacientes con LMC presentan síntomas inespecíficos: adelgazamiento, fatiga, malestar, fiebre y sudoración. Estos síntomas se deben a una anemia leve a moderada con hipermetabolismo. Se produce dolor en el cuadrante superior izquierdo por la esplenomegalia o los infartos esplénicos y se producen alteraciones del sangrado por defectos plaquetarios. La LMC cursa en tres fases:

- La fase estable se caracteriza por una evolución lenta (el 50% de los pacientes sufre una fase acelerada).
- La fase acelerada se caracteriza por un fallo gradual de la respuesta al tratamiento asociado a una anemia y trombocitopenia cada vez más graves.
- La crisis blástica se caracteriza por un aumento importante de los blastos en la médula y la sangre.

El tratamiento corresponde al trasplante medular en fase estable. Sin tratamiento, la mediana de supervivencia es de 3 años.

168. Defina la PCV.

La PCV es una neoplasia originada en las células madres mieloides multipotenciales y caracterizada por aumento de la proliferación y producción de elementos eritroides, granulocíticos y megacariocitos. Este aumento de la producción medular se traduce en la sangre periférica en una eritrocitosis (policitemia), con granulocitosis y trombocitosis, pero el aumento absoluto de la masa de hematíes es responsable de la mayor parte de los síntomas clínicos.

169. ¿Cuáles son las características morfológicas, la evolución clínica y los datos de laboratorio de la PCV?

- Patología
  - La médula ósea es hipercelular. El aumento de los progenitores eritroides suele asociarse a un aumento del número de precursores granulocíticos en maduración y megacariocitos. Es frecuente una organomegalia como consecuencia de la congestión, que aparece de forma precoz durante la evolución de la PCV. La hematopoyesis extramedular es mínima en este momento. El frotis de sangre periférica muestra plaquetas gigantes y fragmentos de megacariocitos.
  - En ocasiones, en fases tardías de la enfermedad, la médula progresa a una fase de agotamiento. En esta fase la fibrosis ocupa el espacio intertrabecular y desplaza a las células hematopoyéticas, de forma que aumenta la hematopoyesis extramedular en el bazo y el hígado, lo que ocasiona una organomegalia más llamativa.
- Evolución clínica:
  - La mediana de edad de aparición es de 60 años.
  - Los pacientes están típicamente pletóricos y algo cianóticos.
  - Se describe cefalea, vértigo, prurito y úlceras pépticas.
  - Un 70% de los pacientes es hipertenso y el 5-10% muestra hiperuricemia y gota.
  - Aumento del riesgo de hemorragia grave y episodios trombóticos (trombosis venosa profunda, venas hepáticas, venas porta y mesentéricas y senos venosos del encéfalo), que pueden causar infarto de miocardio, ictus e infarto intestinal.
  - Pueden producirse hemorragias menores (epistaxis y hemorragia gingival).
  - Con tratamiento la mediana de supervivencia es de unos 10 años.
- Datos de laboratorio:
  - La CHCM es inferior a la normal, mientras que el hematocrito es del 60%.
  - En ocasiones se produce una deficiencia de hierro por sangrado crónico.
  - Leucocitosis.
  - Recuento de plaquetas a menudo superior a 500.000 células/mm ^{3}.
  - Ausencia de cromosoma Filadelfia.
  - Aumento de la fosfatasa alcalina leucocitaria.

170. ¿Cómo se diagnostica la trombocitemia esencial?

La trombocitemia esencial es un trastorno de las células madre hematopoyéticas caracterizado por un aumento de la proliferación y producción de elementos megacariocíticos, de forma que la mayor parte de los pacientes muestran recuentos de plaquetas superiores a 600.000 células/mm ^{3}. Este diagnóstico se realiza por exclusión.

- Médula ósea (útil sobre todo para descartar otros SMP crónicos):
  - Aumento leve a moderado de la celularidad medular.
  - Con frecuencia aumento significativo del número de megacariocitos y presencia de formas anormalmente grandes.
  - Posible depósito de fibrillas de reticulina delicadas, pero que no se parece a la fibrosis franca típica de la MCI.
- Frotis de sangre periférica:
  - Plaquetas muy grandes, a menudo asociadas a una leucocitosis leve.
- Manifestaciones clínicas:
  - Trombosis y hemorragias.

171. Describa las características patológicas de la mielofibrosis y cómo se traducen los cambios medulares en la sangre periférica.

La MCI se debe a la transformación neoplásica de una célula madre mieloide multipotencial. La característica de esta enfermedad es la progresión precoz a una fibrosis medular (mielofibrosis), que es idéntica a nivel histológico a la fase gastada de otros SMP crónicos. Las características patológicas se deben al depósito extenso de colágeno por fibroblastos no neoplásicos, que desplazan a los elementos hematopoyéticos medulares y determinan la circulación en sangre periférica de las células madre, que al final ocupan el bazo, el hígado y los ganglios y provocan una hematopoyesis extramedular (el bazo está muy aumentado de tamaño, el hígado está aumentado de tamaño de forma moderada y es raro que existan ganglios llamativos).

- Médula ósea:
  - En las fases iniciales la médula ósea suele ser hipercelular y el número de células en maduración de todas las estirpes está aumentado.
  - Con el tiempo, la médula sufre hipocelularidad con fibrosis difusa.
  - En fases tardías de la evolución, el espacio medular fibrótico se puede convertir en hueso (osteoesclerosis).
- Sangre periférica:
  - Se observa presencia de precursores eritroides y granulocíticos (leucoeritroblastosis), junto con numerosos eritrocitos en forma de lágrimas (dacriocitos).
  - Se reconocen plaquetas muy grandes, con basofilia.
  - Hallazgos de laboratorio:
  - Anemia normocítica normocrómica moderada a grave asociada a leucoeritroblastosis.
  - En general se produce un recuento de leucocitos normal o bajo, que puede estar aumentado de forma significativa en la fase celular precoz.
  - El recuento de plaquetas suele ser normal o alto en el momento del diagnóstico, aunque en fases posteriores de la evolución es frecuente encontrar trombocitopenia.

Bazo

172. ¿Cuáles son las principales causas de esplenomegalia?

- Esplenitis inespecíficas por mononucleosis infecciosa, tuberculosis, fiebre tifoidea, paludismo, citomegalovirus, histoplasmosis, toxoplasmosis, leishmaniasis, equinococosis y trastornos autoinmunitarios.
- Estados congestivos por hipertensión portal: cirrosis hepática, trombosis de la vena porta o esplénica e insuficiencia cardíaca.
- Trastornos linfohematógenos, como linfoma, leucemia, mieloma múltiple, SMP, anemias hemolíticas y púrpuras trombocitopénicas.

Las causas de esplenomegalia más frecuentes se recogen en esta regla mnemotécnica (*ESPLÉNICA*):

- **ES**plenitis secundaria a infecciones, sobre todo sepsis.
- Hipertensión **P**ortal (p. ej., cirrosis hepática).
- **L**eucemia/linfoma.
- Trastornos de los **E**ritrocitos (p. ej., esferocitosis hereditaria).
- Trastornos **N**eonatales (errores congénitos del metabolismo, como la enfermedad de Gaucher).
- Trastornos **I**nmunitarios (p. ej., artritis reumatoide, síndrome de Felty, LES y PTI).
- Insuficiencia **CA**rdíaca (esplenomegalia congestiva).

173. ¿Qué es el hiperesplenismo?

El hiperesplenismo es un síndrome caracterizado por la tríada de:

- Esplenomegalia.
- Reducción de uno o más tipos de células de la sangre, con anemia, leucopenia, trombocitopenia o combinaciones de éstas, que se asocian a hiperplasia de precursores medulares del tipo celular deficitario.
- Corrección de la citopenia en la sangre tras la esplenectomía.

Timo

174. ¿Qué es el síndrome de DiGeorge?

El síndrome de DiGeorge es una hipoplasia o aplasia del timo con la consiguiente inmunodeficiencia de linfocitos T secundaria al fallo en el desarrollo de los arcos faríngeos tercero y cuarto durante el desarrollo embriológico. Además de perderse la inmunidad mediada por linfocitos T y de existir una mala capacidad defensiva frente a las infecciones por hongos y bacterias (ausencia del timo), el paciente también sufre de crisis de tetania por hipoparatiroidismo (la falta de glándulas paratiroides produce hipocalcemia) y malformaciones congénitas del corazón y los grandes vasos).

175. ¿Qué es un timoma?

▪ Los timomas son neoplasias originadas en las células epiteliales tímicas corticales o medulares.

▪ Estos tumores afectan sobre todo a adultos, por igual en ambos sexos.

▪ Se localizan en la parte anterosuperior del mediastino.

▪ La mayor parte de los timomas (75%) son benignos.

▪ Los timomas malignos son menos frecuentes y se dividen en dos grupos:

- Timomas invasivos a nivel local.
- Carcinomas tímicos, que pueden causar metástasis.

Puntos Clave: Bazo y Timo ☑

1. El aumento de tamaño del bazo, llamado esplenomegalia, puede producirse como respuesta a las infecciones, como complicación de una hipertensión portal o durante la evolución de una leucemia o linfoma.
2. Las enfermedades tímicas se asocian a trastornos inmunitarios.
3. El aumento de tamaño del timo puede ser secundario a hiperplasia o tumores (timomas y linfomas).

176. Enumere las principales características clínicas de los timomas.

▪ Un 60-70% de los timomas se descubre de forma accidental como masas mediastínicas visibles a nivel radiológico, pero asintomáticas. Algunos de estos tumores producen síntomas por presión local.

▪ Los demás timomas se asocian a miastenia grave y otros síndromes paraneoplásicos, entre otros:

- Hipogammaglobulinemia adquirida.
- Aplasia pura de serie roja.
- Enfermedad de Graves.
- Anemia perniciosa.
- Dermatomiositis-polimiositis.
- Síndrome de Cushing.

Páginas En Internet

1. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed
2. http://www-medlib.med.utah.edu/WebPath/webpath.html#MENU
3. http://image.bloodline.net/bd1
4. http://www.leukemia.org
5. http://pathologyoutlines.com/leukemia.html
6. http://pathologyoutlines.com/lymphoma.html
7. http://pleiad.umdnj.edu/hemepath/default.html

Bibliografía

1. Arber, D.A., Realistic classification of acute myeloid leukemias, *Am J Clin Pathol* **115** (2001) 552–560.
2. Brodsky, R.A.; Jones, R.J., Aplastic anaemia, *Lancet* **365** (2005) 1647–1656.
3. Esteve, F.R.; Roodman, G.D., Pathophysiology of myeloma bone disease, *Best Pract Res Clin Haematol* **20** (2007) 613–624.
4. Hunt, K.E.; Reichard, K.K., Diffuse large B-cell lymphoma, *Arch Pathol Lab Med* **132** (2008) 118–124.
5. Matutes, E., Adult T-cell leukaemia/lymphoma, *J Clin Pathol* **60** (2007) 1373–1377.
6. Olivieri, N.F., The beta-thalassemias, *N Engl J Med* **341** (1999) 99–109.
7. Sawyers, C.L., Chronic myeloid leukemia, *N Engl J Med* **340** (1999) 1330–1340.

8. Stuart, M.J.; Nagel, R.L., Sickle-cell disease, *Lancet* **364** (2004) 1343–1360.

Capítulo 10. El Aparato Respiratorio

Marin Nola, MD, PhD and Snježana Dotlić, MD

1. ¿Cuáles son las enfermedades más importantes del aparato respiratorio?

- Colapso alveolar (atelectasia) y neumotórax.
- Alteraciones circulatorias, como edema de pulmón y congestión pasiva crónica, y el síndrome de dificultad respiratoria del adulto.
- Infecciones, como rinitis, laringitis, bronquitis y neumonías.
- Enfermedades de mecanismo inmunológico, como el asma.
- Enfermedades de origen ambiental, como las neumoconiosis, asbestosis y silicosis.
- Tumores.

2. Defina la atelectasia.

El término atelectasia alude a una expansión incompleta de los pulmones o el colapso de un pulmón previamente insuflado (fig. 10-1). Se trata de un trastorno que se expresa con la existencia de áreas de parénquima pulmonar poco o nada aireadas. Las atelectasias graves reducen de forma significativa la oxigenación de la sangre y predisponen a las infecciones. Las atelectasias adquiridas suelen afectar a los adultos y se pueden clasificar en los siguientes grupos:

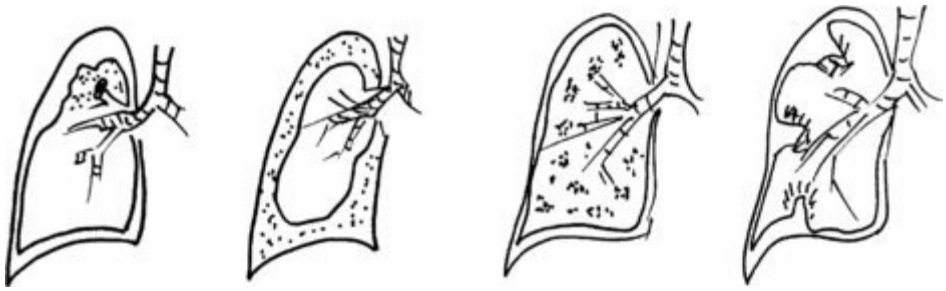


Figura 10-1. Atelectasia. Se representan cuatro tipos de atelectasias. *De izquierda a derecha:* atelectasia obstructiva que afecta a las regiones del pulmón distales al bronquio obstruido. La atelectasia por compresión que suele afectar a todo un pulmón. El espacio pleural se llena de líquido, que comprime el pulmón y aparece retraído hacia el hilio. El neumotórax produce alteraciones parecidas, pero en este proceso el pulmón se colapsa por la entrada de aire al espacio pleural. La atelectasia parcheada afecta a segmentos pequeños de todos los lóbulos. Las zonas no aireadas del parénquima pulmonar, que se han colapsado por deficiencia de surfactante, se distribuyen de forma irregular y se suelen encontrar en ambos pulmones. La atelectasia por contracción suele localizarse a nivel subpleural y se debe de forma característica a una fibrosis intersticial, que impide la expansión del parénquima.

- Atelectasias obstructiva (o por reabsorción).
- Atelectasias compresivas.
- Atelectasias parcheadas.
- Atelectasias por contracción.

Las atelectasias son reversibles (salvo aquellas secundarias a contracción).

3. ¿Cuáles son las principales características de las atelectasias obstructivas?

Las atelectasias obstructivas (o por reabsorción) se deben a una obstrucción completa de la vía respiratoria que, tiempo después se sigue de la reabsorción del oxígeno atrapado en los alveolos de las zonas declives. Hay pérdida de volumen de esa zona del pulmón.

Así el mediastino se puede desplazar hacia el pulmón atelectásico.

Se observa con mayor frecuencia en el asma bronquial, la bronquitis crónica, las bronquiectasias, en los postoperatorios y cuando se aspira un cuerpo extraño; las neoplasias bronquiales también pueden causarlo.

4. ¿Cuáles son las principales características de las atelectasias por compresión, parcheadas y por contracción?

- Las atelectasias por compresión se producen siempre que la cavidad pleural se rellena de forma parcial (o completa) por exudado líquido, tumor, sangre o aire (neumotórax) o, cuando el neumotórax está tenso, si la entrada de aire a la cavidad pleural colapsa el pulmón. Se encuentra sobre todo en pacientes con insuficiencia cardíaca que sufren derrame pleural y también en pacientes con derrames malignos en las pleuras. La elevación anómala del diafragma (por peritonitis y/o abscesos subdiafragmáticos) ocasiona atelectasias basales. En las atelectasias por compresión, el mediastino se desplaza en sentido contrario al pulmón afectado.
- Las atelectasias parcheadas se producen cuando se pierde el surfactante pulmonar, como sucede en el síndrome de dificultad respiratoria neonatal y del adulto.
- Las atelectasias por contracción se asocian a cambios fibróticos localizados o generalizados en el pulmón o la pleura, que impiden una expansión completa de los pulmones.

5. ¿Cuáles son las principales causas del edema pulmonar?

- Trastornos hemodinámicos:
  - El mecanismo más frecuente es el aumento de la presión hidrostática, como sucede en la insuficiencia cardíaca congestiva izquierda.
  - También se puede producir por una reducción de la presión oncótica del plasma.
- Aumento directo de la permeabilidad capilar:
  - Las causas más importantes son los agentes infecciosos, gases inhalados, aspiración de líquidos y fármacos.
  - El edema se produce por lesiones directas del endotelio vascular o de las células epiteliales alveolares (con lesiones secundarias de los microvasos).
- Insuficiencia linfática:
  - Carcinomatosis linfangítica.
  - Linfangitis fibrosante (p. ej., silicosis).

6. ¿Cuáles son las características anatomopatológicas de la congestión y el edema pulmonar?

- Características macroscópicas:
  - El edema y la congestión pulmonar se caracterizan por ocasionar pulmones pesados y húmedos.
  - La congestión pulmonar de larga evolución se asocia a una induración parda de los pulmones (los pulmones están firmes/consistentes y pardos), lo que predispone a las infecciones.
- Características histológicas:
  - Los capilares alveolares están ingurgitados.
  - Dentro de los alveolos se encuentra un material proteináceo que se tiñe de rosa con hematoxilina-eosina.
  - En casos de congestión pulmonar de larga evolución se encuentran numerosas células de insuficiencia cardíaca y fibrosis, con engrosamiento de las paredes alveolares.

7. ¿Qué es el síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA)?

- Existen muchos sinónimos para el SDRA, como daño alveolar difuso, insuficiencia respiratoria del adulto, pulmón del shock, lesión alveolar aguda, pulmones húmedos traumáticos o dificultad respiratoria del adulto.
- Entre sus rasgos clínicos destaca la existencia de una insuficiencia respiratoria de evolución rápida con riesgo vital, cianosis y una hipoxemia arterial grave. Esta no responde bien al tratamiento con oxígeno y en ocasiones evoluciona a un fracaso multiorgánico extrapulmonar.
- Casi siempre se asocia a datos de edema pulmonar importante (con frecuencia llamado edema pulmonar no cardiogénico de baja presión o elevada permeabilidad).

8. ¿Qué procesos se asocian al desarrollo de SDRA?

- Lesiones pulmonares directas:
  - Infecciones pulmonares difusas.
  - Toxicidad del oxígeno.
  - Inhalación de toxinas y otros irritantes.
  - Aspiración del contenido gástrico.
- Procesos sistémicos:
  - Shock séptico.
  - Shock asociado a traumatismos torácicos.
  - Pancreatitis hemorrágica.
  - Quemaduras.
  - Cirugías abdominales complicadas.
  - Sobredosis de narcóticos y otras reacciones farmacológicas.

9. ¿Cuáles son las características patológicas del SDRA?

▪ **Hallazgos macroscópicos:** los pulmones están pesados, rellenos de líquido, consistentes, rojos y pastosos.

▪ **Hallazgos microscópicos en fase aguda:** se produce congestión, edema intersticial e intraalveolar, inflamación y depósitos de fibrina en la superficie interna de los alveolos en forma de membranas hialinas.

▪ **Fase de curación:** se caracteriza por la organización del exudado de fibrina, con la consiguiente fibrosis intraalveolar y un marcado engrosamiento de los tabiques alveolares.

▪ **Casos mortales:** suelen presentar una bronconeumonía asociada.

10. Describa la patogenia del SDRA.

▪ El SDRA es el resultado final de una lesión alveolar aguda causada por diversas agresiones, mientras que el síndrome de dificultad respiratoria de los neonatos se debe a una deficiencia del surfactante pulmonar.

▪ En el SDRA, la lesión inicial afecta al endotelio capilar (con mayor frecuencia) o al epitelio alveolar (en ocasiones), aunque al final se afecten ambos de forma evidente.

▪ El aumento de permeabilidad de los capilares se debe a la acción de los leucocitos sobre el endotelio.

▪ El aumento de la permeabilidad capilar se sigue de edema, primero intersticial y luego intraalveolar, con exudados de fibrina y formación de membranas hialinas.

▪ Los exudados y la destrucción difusa del tejido no se resuelven con facilidad y el resultado final es la organización con cicatriz, lo que contrasta con el trasudado del edema pulmonar cardiogénico, que se suele resolver.

11. ¿Cómo evoluciona la clínica del SDRA?

Inicialmente los pacientes pueden no tener síntomas pulmonares. El SDRA se antecede de una disnea importante con taquipnea, pero la radiografía de tórax es inicialmente normal. Luego se produce una cianosis progresiva con hipoxemia, tras la cual aparece insuficiencia respiratoria e infiltrados bilaterales difusos en la radiografía. La hipoxemia deja de responder al oxígeno, ocasionando en algunos casos una acidosis respiratoria. Los pulmones de los pacientes tienen lesiones parcheadas: zonas que están infiltradas, consolidadas o colapsadas (y por tanto mal aireadas y poco distensibles) y otras que casi muestran una distensibilidad y ventilación normales.

El tratamiento del SDRA es muy complicado y con frecuencia suele resultar mortal (60%). Las concentraciones elevadas de oxígeno, necesarias para el tratamiento del SDRA, pueden contribuir a perpetuar los daños (toxicidad por oxígeno).

12. ¿Cuáles son las principales diferencias entre las neumopatías obstructivas y restrictivas?

Las enfermedades obstructivas (o de las vías respiratorias) se caracterizan por un aumento de la resistencia al flujo aéreo debida a una obstrucción parcial o completa de la vía aérea: desde la tráquea y los grandes bronquios a los bronquiolos terminales y respiratorios. Las pruebas de función pulmonar de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva muestran una reducción de la velocidad del flujo espiratorio. Los principales trastornos obstructivos (excluidos los tumores o la inhalación de un cuerpo extraño) son:

- Enfisema.
- Bronquitis crónica.
- Bronquiectasias.
- Asma.

Las enfermedades restrictivas se caracterizan por una expansión reducida del parénquima pulmonar con disminución de la capacidad pulmonar total. La característica de este patrón restrictivo de enfermedad es una reducción de los volúmenes pulmonares. Las enfermedades restrictivas se producen en los siguientes procesos:

- Alteraciones de la pared torácica en presencia de un pulmón normal.
- Enfermedades neuromusculares (poliomielitis).
- Obesidad grave.
- Enfermedades pleurales.
- Cifoescoliosis.
- Neumopatías intersticiales e infiltrativas:
  - SDRA agudo.
  - Neumoconiosis crónica y la mayor parte de los procesos infiltrativos.

13. Defina la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) u OCFA: obstrucción crónica al flujo aéreo.

El término EPOC incluye un grupo de trastornos que comparten un síntoma fundamental, la disnea, y que se asocian a una obstrucción crónica o recidivante al flujo aéreo dentro de los pulmones.

La incidencia de EPOC ha aumentado de forma espectacular en las últimas décadas (sobre todo por el tabaquismo y la contaminación ambiental) y en este momento es una causa fundamental de discapacidad que limita la actividad o que obliga al encamamiento en Estados Unidos.

14. ¿Cuáles son las diferencias fundamentales entre los distintos tipos de EPOC?

Véase la tabla 10-1.

TABLA 10-1 Principales Diferencias Entre Los Distintos Tipos De Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

	Bronquitis crónica	**Bronquiectasias**	**Asma**	**Enfisema**	**Bronquiolitis**
Localización anatómica	Bronquio	Bronquio	Bronquio	Acino	Bronquiolo
Anatomía patológica	Hiperplasia de glándulas mucosas con hipersecreción	Dilatación de la vía respiratoria, cicatrices	Hiperplasia muscular lisa, exceso de moco, inflamación	Aumento de tamaño de los espacios aéreos, destrucción de la pared	Cicatrices inflamatorias, obliteración
Etiología	Humo del tabaco, contaminantes ambientales	Infecciones persistentes o graves	Causas inmunológicas o no definidas	Humo del tabaco	Humo del tabaco, contaminantes ambientales, otros
Síntomas fundamentales	Tos, expectoración	Tos, expectoración purulenta, fiebre	Sibilancias episódicas, tos, disnea	Disnea	Tos, disnea

15. ¿Qué es el enfisema?

El enfisema es un trastorno pulmonar en el cual se produce un aumento de tamaño anómalo y permanente de los espacios aéreos distales al bronquiolo terminal y se asocia a una destrucción de sus paredes, sin fibrosis. Se distinguen cuatro tipos fundamentales de enfisema:

- Centroacinar (centrolobulillar).
- Panacinar (panlobulillar).
- Paraseptal (acinar distal).
- Irregular.

Sólo los dos primeros tipos producen una obstrucción al flujo aéreo con repercusión clínica. El enfisema centroacinar supone un 95% de todos los casos y es mucho más frecuente que la variante panacinar o las otras formas poco frecuentes de enfisema.

16. ¿Cuáles son las principales características de los distintos tipos de enfisema?

- Centroacinar (centrolobulillar):
  - Se afectan las regiones centrales o proximales de los acinos, formadas por bronquiolos respiratorios, mientras que los alveolos distales están respetados.
  - Las lesiones se suelen encontrar localizadas y son más graves en los lóbulos superiores, sobre todo en los segmentos apicales.
  - Las paredes de los espacios enfisematosos suelen contener abundante pigmento negro.
  - Suele estar presente en los fumadores importantes.
- Panacinar (panlobulillar):
  - Los acinos están aumentados de tamaño de forma uniforme porque el proceso afecta a todas las estructuras, desde el bronquiolo respiratorio a los alveolos (el prefijo «pan» alude a todo el acino, pero no a todo el pulmón).
  - Suele afectar a las zonas inferiores y los márgenes anteriores del pulmón y se asocia a una deficiencia de la α1-antitripsina.
- Paraseptal (acinar distal):
  - La parte proximal del acino es normal, mientras que la porción distal se afecta de forma predominante (es más intensa en la mitad superior de los pulmones).
- Irregular:
  - Se asocia de forma casi constante a cicatrices en las zonas vecinas.
  - El acino se afecta de forma irregular.

17. Describa los principales síntomas clínicos del enfisema.

Las manifestaciones clínicas del enfisema no aparecen hasta que al menos un tercio del parénquima pulmonar funcional está incapacitado. La disnea suele ser el síntoma inicial, aunque algunos pacientes destacan la tos o las sibilancias. La pérdida de peso es frecuente y los pacientes tienen tórax en barril con disnea y una prolongación evidente de la espiración. Es típico que el paciente se siente hacia delante en posición reclinada, tratando de sacar el aire de los pulmones en cada espiración, que es dificultosa. Los pacientes tienen cara contraída y respiran con los labios fruncidos.

18. ¿Cuál es la diferencia en la clínica de los pacientes con enfisema y con bronquitis crónica?

En los pacientes con un enfisema grave, la tos suele ser ligera, pero la insuflación torácica es importante. Muestran una baja capacidad de difusión y la gasometría arterial es relativamente normal. La hiperventilación ayuda a conservar bien la oxigenación (son sopladores rosados o *pink puffer*).

Los pacientes con bronquitis crónica suelen tener antecedentes de infecciones de repetición con expectoración purulenta abundante, seguida de hipercapnia e hipoxemia graves (son los abotargados azules o blue bloated). La complicación importante de la bronquitis grave, además de las dificultades respiratorias, es la aparición de un cor pulmonale y al final una insuficiencia cardíaca congestiva, asociada a una hipertensión pulmonar secundaria.

19. Enumere las causas de muerte más frecuentes en pacientes con EPOC.

- Insuficiencia respiratoria que produce hipoxia grave, acidosis respiratoria y coma.
- Insuficiencia cardíaca derecha.
- Colapso pulmonar masivo secundario a un neumotórax por rotura de las bullas.

20. ¿Qué es la bronquitis crónica?

La bronquitis crónica se define sobre bases clínicas como tos persistente con expectoración durante al menos 3 meses al año durante al menos 2 años consecutivos. A nivel clínico se distinguen varias formas de bronquitis crónicas:

- **Bronquitis crónica simple:** los pacientes presentan tos productiva, sin evidencias de obstrucción del flujo aéreo.
- **Bronquitis crónica asmática (con hiperreactividad bronquial):** algunos pacientes cuando inhalan irritantes o sufren infecciones respiratorias porque tienen una hiperreactividad de las vías respiratorias.
- **Bronquitis crónica obstructiva:** algunos pacientes, sobre todo los grandes fumadores, sufren una obstrucción crónica del flujo aéreo, asociada a enfisema.

21. Enumere los factores más importantes en la patogenia de la bronquitis crónica.

- Irritación crónica por inhalación de sustancias (tabaquismo).
- Infecciones.

22. Comente las características anatomopatológicas de la bronquitis crónica.

Los principales rasgos macroscópicos son hiperemia, edema y pastosidad de las mucosas. Con frecuencia se identifican excesivas secreciones mucosas o mucopurulentas que cubren las superficies epiteliales. En ocasiones los bronquios y bronquiolos están ocupados por moldes duros de secreciones y pus.

La característica histológica típica de la bronquitis crónica es la hiperplasia de las glándulas mucosecretoras traqueales y bronquiales. El aumento del tamaño de las glándulas mucosas se determina calculando el cociente entre el espesor de la capa de glándulas mucosas y el espesor de la pared entre el epitelio y el cartílago (índice de Reid). Este índice suele medir 0,4 en condiciones normales. Se produce también un marcado estrechamiento de los bronquiolos causado por metaplasia de células caliciformes y también aparecen tapones mucosos, inflamación y fibrosis. En los casos más graves la obliteración de las luces (bronquiolitis obliterante) agrava todavía más la clínica del paciente.

23. ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas de la bronquitis crónica?

- Tos persistente productiva con expectoración abundante.
- Cuando persiste durante años, al final se produce una disnea de esfuerzo.
- Con el tiempo, en general por la persistencia del tabaquismo, se produce hipercapnia, hipoxemia y cianosis leve, además de los otros elementos de la EPOC.
- La bronquitis crónica grave de larga evolución suele causar un cor pulmonale con insuficiencia cardíaca.

24. Defina el asma bronquial y el estatus asmático.

El asma bronquial es un trastorno inflamatorio crónico recidivante que cursa con hiperreactividad de las vías respiratorias y que produce una broncoconstricción episódica reversible. La reacción es secundaria a un aumento de la capacidad de respuesta del árbol bronquial frente a diversos estímulos. Los pacientes experimentan ataques impredecibles e incapacitantes de disnea intensa, con tos y sibilancias, que se relacionan con episodios súbitos de broncoespasmo. Entre las crisis los pacientes no tienen síntomas, pero en algunos casos aparece una bronquitis crónica o cor pulmonale. En la forma más grave del asma, el estatus asmático, los paroxismos agudos intensos persisten durante días e incluso semanas y ponen en suficiente riesgo la función ventilatoria como para ocasionar una cianosis importante e incluso la muerte.

25. ¿Cuáles son las principales diferencias entre el asma intrínseco y extrínseco?

El asma extrínseco se induce por la exposición a un antígeno extrínseco (reacción de hipersensibilidad de tipo I). Dentro de este tipo se incluyen:

- Asma atópica (alérgica) (la forma más frecuente).
- Asma profesional (humos, polvos orgánicos y químicos, gases y otras sustancias químicas).
- Aspergilosis broncopulmonar alérgica.

El tipo intrínseco (idiosincrático) se inicia por distintos mecanismos no inmunitarios, entre los que se incluyen:

- Ingesta de ácido acetilsalicílico (asma inducido por fármacos).
- Infecciones pulmonares, sobre todo virales (causa más frecuente de asma no atópica).
- Frío.
- Irritantes inhalados.
- Estrés.
- Ejercicio.

26. ¿Cuál es la patogenia del asma atópico?

El asma atópico suele debutar en la infancia, y se desencadena por antígenos ambientales como el polvo, los pólenes, la caspa de los animales o los alimentos. Los pacientes con este cuadro suelen tener antecedentes familiares de atopia y las crisis asmáticas suelen estar precedidas de rinitis alérgicas, urticaria o eczema. Se trata de un ejemplo clásico de reacción de hipersensibilidad de tipo I mediada por inmunoglobulina E (IgE). En las vías respiratorias, los antígenos inhalados (alergenos) inician reacciones, que al final estimulan la producción de IgE por los linfocitos B, el aumento de los mastocitos y los eosinófilos, que se activan.

Puntos Clave: Enfermedades Crónicas Obstructivas y Restrictivas ☑

1. La disnea (es decir, dificultad para respirar) se puede deber a varios procesos patológicos, como atelectasias, edema, daño alveolar difuso (síndrome de dificultad respiratoria del adulto), neumonías y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
2. La enfermedad pulmonar se puede clasificar en obstructiva o restrictiva a nivel clínico y anatomopatológico.
3. El asma, una enfermedad de base inmunológica, es la enfermedad respiratoria más frecuente de la infancia que motiva consultas de urgencia.
4. La bronquitis crónica y el enfisema se suelen relacionar con el tabaquismo.

27. Describa las principales diferencias entre las reacciones de fase aguda y tardía en pacientes con asma bronquial.

La respuesta aguda (inmediata) se debe a una exposición a mastocitos revestidos por IgE presensibilizados al mismo antígeno o a otro que reaccione de forma cruzada con el mismo y se produce a los pocos minutos de la estimulación. Los mediadores inducen broncoconstricción y aumento de la permeabilidad vascular (edema), de la producción de moco y, en casos extremos, hipotensión de forma directa o mediante reflejos neurales. Los mastocitos también liberan citocinas que condicionan la entrada de otros leucocitos (sobre todo de los eosinófilos).

En la respuesta de fase tardía intervienen mediadores liberados en los leucocitos (neutrófilos, monocitos, linfocitos, basófilos y eosinófilos), en el endotelio y en las células epiteliales. Tiene lugar a las 4-8 horas de la exposición y puede persistir durante 12-24 horas o incluso más.

28. ¿Cuáles son los principales mediadores responsables del broncoespasmo en pacientes con asma bronquial?

- Los leucotrienos C4, D4 y E4 provocan una broncoconstricción prolongada, aumento de la permeabilidad vascular y aumento de la secreción de moco.
- La acetilcolina provoca constricción del músculo liso de las paredes de las vías respiratorias.
- La histamina es un potente broncoconstrictor.
- La prostaglandina D2 produce broncoconstricción y vasodilatación.
- El factor activador de las plaquetas provoca la agregación de las plaquetas con liberación de histamina y serotonina de los gránulos.

29. ¿Cuáles son las principales características anatomopatológicas del asma bronquial?

A nivel macroscópico los pulmones están muy distendidos por hiperinsuflación, aunque en algunos casos también son evidentes pequeñas áreas de atelectasia. La característica macroscópica más sorprendente es la oclusión bronquial y bronquiolar por tapones de moco gruesos y densos.

Histológicamente estos tapones de moco contienen trozos de epitelio respiratorio descamado, que conforman las conocidas espirales de Curschmann. Se observan numerosos eosinófilos y cristales de Charcot-Leyden (colecciones de cristaloides). La membrana basal del epitelio bronquial está engrosada, las paredes bronquiales muestran edema y se observa infiltrado inflamatorio. Las glándulas submucosas están aumentadas de tamaño y la pared muscular bronquial está hipertrófica por broncoconstricción prolongada.

30. Comente las características clínicas y el pronóstico de los pacientes con asma bronquial.

La clásica crisis asmática puede durar hasta varias horas. Se sigue de tos prolongada y cuando se consigue expectorar las abundantes secreciones mucosas, el paciente experimenta un alivio notable. El diagnóstico clínico se confirma mediante la demostración de un aumento del recuento de eosinófilos en sangre periférica y presencia en el esputo de eosinófilos, espirales de Curschmann y cristales de Charcot-Leyden.

El tratamiento adecuado alivia las crisis, de forma que los pacientes consiguen mantener vidas productivas. En ocasiones se produce enfisema, que les predispone a las infecciones bacterianas crónicas y en ocasiones bronquitis crónica, bronquiectasias o neumonías. En algunos pacientes se desarrolla un cor pulmonale y al final una insuficiencia cardíaca.

31. ¿Qué son las bronquiectasias y cómo se manifiestan en clínica?

Las bronquiectasias se definen como una dilatación anómala de los bronquios y bronquiolos, asociada en general a una infección crónica. Los pacientes desarrollan tos, fiebre y expectoración de una gran cantidad de moco purulento y maloliente. La dilatación debería ser permanente para ser considerada una bronquiectasia (es frecuente encontrar una dilatación bronquial reversible en las neumonías virales y bacterianas).

32. ¿Cuáles son las causas más frecuentes de bronquiectasias?

▪ Obstrucción bronquial localizada por tumor, cuerpos extraños e impactación de moco.

▪ Enfermedades obstructivas difusas de las vías respiratorias, como el asma o la bronquitis crónica.

▪ Trastornos congénitos y hereditarios, como la fibrosis quística, cuadros de inmunodeficiencia, síndrome del cilio inmóvil y síndrome de Kartagener.

▪ Neumonía necrosante causada por *Mycobacterium tuberculosis,* estafilococos e infeccioens mixtas.

33. ¿Qué tríada caracteriza al síndrome de Kartagener?

El síndrome de Kartagener se caracteriza por bronquiectasias, sinusitis y situs inversus, las primeras se deben a un defecto en la motilidad con alteraciones estructurales de los cilios. Se hereda de forma autosómica recesiva. Los varones con este proceso suelen ser estériles por tener la cola de los espermatozoides una motilidad ineficaz.

34. Describa las principales características morfológicas de las bronquiectasias a nivel macroscópico.

Las bronquiectasias suelen afectar a ambos lóbulos inferiores y son más graves en los bronquios y bronquiolos más distales (fig. 10-2). Cuando se producen bronquiectasias por tumores o aspiración de un cuerpo extraño, los cambios patológicos pueden quedar limitados de forma neta a un solo segmento pulmonar. Las vías respiratorias se dilatan de forma importante (a veces hasta cuadriplican su tamaño normal). Según la forma las bronquiectasias se pueden clasificar en los siguientes grupos:

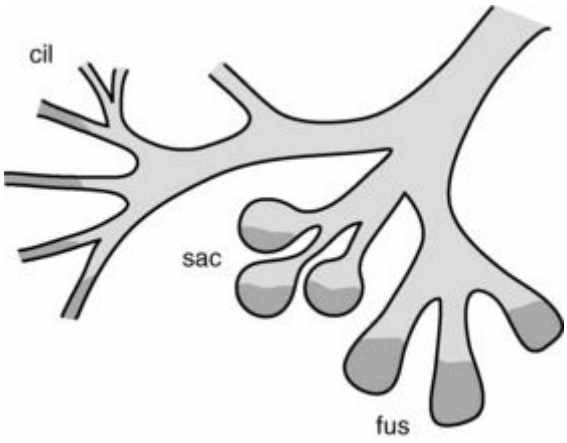


Figura 10-2. Bronquiectasias. Según su forma, las bronquiectasias se clasifican en cilindroides (cil), saculares (sac) o fusiformes (fus).

- Bronquiectasias cilindroides.
- Bronquiectasias fusiformes.
- Bronquiectasias saculares.

Neumonía

35. ¿Qué diferencia una bronconeumonía de la neumonía lobular?

La neumonía bacteriana se caracteriza por una solidificación oxidativa (condensación) del tejido pulmonar, que se debe a la invasión por bacterias del parénquima pulmonar. Según la distribución anatómica macroscópica, se puede clasificar en los siguientes grupos:

- La neumonía lobulillar (bronconeumonía) es una condensación parcheada del pulmón (áreas de inflamación aguda supurativa). Esta infección suele ser el resultado de la extensión de una bronquitis o bronquiolitis preexistente. Suele afectar con más frecuencia a lactantes o ancianos. La condensación suele ser multilobular y con frecuencia bilateral y basal.
- La neumonía lobular es una infección bacteriana aguda que afecta a una gran parte de un lóbulo o a todo un lóbulo entero. En este momento es infrecuente por la eficacia con la que los antibióticos consiguen abortar estas infecciones y prevenir la aparición de una condensación lobular franca.

36. Enumere los mecanismos defensivos que protegen al pulmón de la infección bacteriana

- Eliminación nasal (estornudar, sonarse y deglutir).
- Eliminación traqueobronquial (acción mucociliar).
- Eliminación alveolar (macrófagos alveolares).

Siempre que estos mecanismos defensivos se alteran o que la resistencia del huésped disminuye de forma general (enfermedades crónicas, deficiencias inmunológicas, tratamiento con inmunosupresores, leucopenia e infecciones de virulencia poco frecuente), el resultado final será una neumonía.

37. ¿Qué agentes suelen provocar la neumonía bacteriana?

La bronconeumonía se debe a estafilococos, estreptococos, neumococos, *Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa* y bacterias coliformes.

La neumonía lobular suele deberse (90-95%) a neumococos *(Streptococcus pneumoniae)*.

Puntos Clave: Neumonía ☑

1. La neumonía se suele deber a infecciones y se suele localizar en un lobulillo (bronconeumonía lobulillar) en lugar de afectar a todo un lóbulo pulmonar (lobular).
2. Las neumonías agudas se deben a virus y bacterias, mientras que la neumonía crónica es característica de las infecciones fúngicas o tuberculosas.

38. Enumere los cuatro estadios clásicos de la neumonía lobular.

▪ La fase congestiva se caracteriza por un pulmón rojo, pesado y pastoso. La histología se caracteriza por ingurgitación vascular, líquido intraalveolar con pocos neutrófilos y, a menudo, presencia de numerosas bacterias.

▪ La hepatización roja se caracteriza por la consolidación/condensación de los espacios aéreos pulmonares. El corte transversal muestra un pulmón pardo-rojizo, firme y vacío de aire, que recuerda al hígado. A nivel histológico los capilares alveolares aparecen congestivos y los espacios alveolares están llenos de eritrocitos, neutrófilos y fibrina.

▪ La hepatización gris se caracteriza por una consolidación/condensación persistente. El exudado intraalveolar comprime los capilares, reduciendo así el flujo sanguíneo pulmonar. El corte transversal del parénquima pulmonar muestra una estructura consolidada, pálida y vacía de aire, de color gris-amarillento. Histológicamente los alveolos se llenan de un exudado fibrinopurulento y los capilares de las paredes alveolares están comprimidos y contienen menos sangre que en las fases previas.

▪ La resolución es la fase final, se caracteriza por el depósito de detritos granulares semilíquidos, que se reabsorben, se ingieren por los macrófagos o se eliminan con la tos.

39. Enumere las complicaciones más importantes de la neumonía bacteriana.

▪ **Pleuritis:** es tan frecuente que algunos autores la consideran una característica de la neumonía, en lugar de una complicación distinta.

▪ **Absceso:** se debe a la acción lítica de los neutrófilos y se suele encontrar en las neumonías secundarias a *Staphylococcus aureus*.

▪ **Empiema:** reacción fibrinosupurativa intrapleural.

▪ **Neumonía crónica:** causada por la organización del exudado con persistencia de la infección.

▪ **Bacteriemia con diseminación hematógena:** puede causar abscesos metastásicos, endocarditis, meningitis o artritis supurativa.

40. ¿Cuáles son las características clínicas de la neumonía bacteriana?

▪ Los principales síntomas de la neumonía son malestar, fiebre y tos con expectoración. Si se produce una pleuritis fibrinosupurativa, aparecerá dolor pleurítico y un roce de fricción pleural.

▪ La imagen radiológica típica de la neumonía lobular es un infiltrado radiopaco que afecta a todo un lóbulo. En la bronconeumonía se encuentran opacidades focales.

▪ La identificación del germen responsable y la posterior determinación de la sensibilidad antibiótica resultan fundamentales para el tratamiento adecuado. Los hallazgos clínicos se modifican de forma espectacular cuando se administran antibióticos.

41. ¿Qué es una neumonía atípica primaria y cuáles son las causas más frecuentes?

La neumonía atípica primaria es una enfermedad respiratoria aguda febril caracterizada por cambios inflamatorios parcheados a nivel pulmonar, que se limitan en gran medida a los tabiques alveolares y el intersticio pulmonar. El término *atípico* pone de relieve la ausencia de exudados alveolares, aunque sería mucho más preciso llamar a este cuadro neumonitis intersticial.

El agente etiológico más frecuente es *Mycoplasma pneumoniae.* Otros responsables son los virus, las *Chlamydia* spp. y *Coxiella burneti* (fiebre Q). En muchos casos no se puede determinar la causa.

42. ¿Cuáles son los trastornos más frecuentes que predisponen a la formación de abscesos pulmonares?

El absceso pulmonar es un proceso supurativo local intrapulmonar, caracterizado por la necrosis del tejido pulmonar. Los gérmenes responsables (p. ej., estreptococos aerobios y anaerobios, *S. aureus* y gérmenes gramnegativos) se introducen por los siguientes mecanismos:

- La aspiración de material infeccioso es la causa más frecuente, sobre todo en procesos que cursan con depresión del reflejo tusígeno (p. ej., alcoholismo agudo, coma, anestesia, sinusitis, sepsis gingivodental y debilitamiento).
- Antecedentes de infecciones pulmonares primarias por bacterias.
- Embolia séptica.
- Neoplasia (neumonía postobstructiva).
- Penetración traumática directa de los pulmones, extensión de las infecciones de un órgano vecino y siembra hematógena del pulmón por organismos piógenos.

43. Comente las principales características patológicas de la tuberculosis pri-maria.

Los pulmones suelen ser asiento de la infección primaria por *M. tuberculosis* (fig. 10-3). Esta enfermedad es consecuencia en general de la inhalación de aerosoles infectados producidos cuando una persona con una tuberculosis cavitada tose. El foco inicial de la infección primaria, llamado complejo de Ghon, está constituido por:

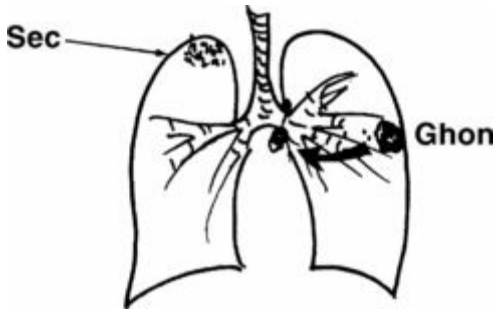


Figura 10-3. Tuberculosis pulmonar. El complejo de Ghon es típico de la tuberculosis primaria y corresponde a un granuloma subpleural, que suele afectar a la parte inferior del lóbulo superior o la parte superior del lóbulo inferior con ganglios hiliares ipsilaterales aumentados de tamaño, que también albergan granulomas tuberculosos. La tuberculosis secundaria (sec) suele debutar con lesiones apicales.

- Una lesión parenquimatosa subpleural, situada justo por encima o por debajo de la cisura interlobular.
- Ganglios linfáticos aumentados de tamaño (con frecuencia caseosos) en la zona de drenaje del foco parenquimatoso.

Lo más habitual es que los pacientes con esta infección inicial estén asintomáticos y las lesiones se fibrosen y calcifiquen. En algunos casos, se produce una extensión autolimitada a la pleura con derrame pleural secundario. Es menos frecuente que la infección primaria se extienda y aparezca cavitación, bronconeumonía tuberculosa o tuberculosis miliar.

44. ¿Cuáles son las principales características anatomopatológicas de la tuberculosis pulmonar secundaria (reactivación)?

En la mayor parte de los casos la tuberculosis pulmonar secundaria es una reactivación de una infección antigua, posiblemente subclínica y suele producir más daños pulmonares que la tuberculosis primaria. La lesión se localiza en sitios con una elevada tensión de oxígeno, sobre todo en los vértices pulmonares. Se desarrolla una lesión difusa fibrótica mal definida, con áreas focales de necrosis caseosa. Con más frecuencia estos focos se cicatrizan y calcifican, pero algunos erosionan el bronquio, tras lo cual el drenaje del material infeccioso genera una cavidad tuberculosa. Un material caseoso amarillento-grisáceo rellena la cavidad, que se rodea más o menos de un tejido fibroso. Las complicaciones más importantes de la tuberculosis secundaria son:

- Tuberculosis miliar pulmonar por diseminación hematógena.
- Siembra miliar hematógena a otros órganos internos.
- Diseminación de la infección a través del esputo expectorado (laringitis); el esputo se puede deglutir y ocasionar una infección digestiva.

45. Defina la tuberculosis miliar y la bronconeumonía tuberculosa.

La tuberculosis miliar refiere a la presencia de numerosos granulomas tuberculosos pequeños en muchos órganos, secundarios a la diseminación hematógena de las bacterias. Las dianas favoritas de la siembra miliar son la médula ósea, el hígado, el bazo, el riñón y la retina.

Ciertos individuos, muy susceptibles y sensibilizados, pueden sufrir una diseminación de la infección tuberculosa, que afecta con rapidez a extensas regiones del parénquima pulmonar produciendo una bronconeumonía difusa o una consolidación exudativa lobular (consunción galopante).

46. ¿Qué métodos histológicos y de laboratorio resultan útiles para el diagnóstico de la tuberculosis?

Si se sospecha la tuberculosis ante determinados cambios tisulares, será posible confirmar el diagnóstico con técnicas histológicas, frotis y cultivos para los gérmenes ácido-alcohol resistentes.

Se puede demostrar *Mycobacteriumtuberculosis* en las fases exudativa precoz y caseosa, pero en general resulta imposible identificar las bacterias en los estadios fibrocalcificados tardíos. Las lesiones con escasos organismos pueden resultar muy infecciosas y no es posible asumir que su ausencia en los cortes histológicos es signo de la destrucción total de los microbios.

Histológicamente los granulomas están constituidos por células epitelioides rodeadas de una zona de fibroblastos, linfocitos y células gigantes de Langhans. Se suele reconocer algo de necrosis (caseosis) en el centro de estos tubérculos.

Neumopatías Intersticiales

47. Describa las principales características histológicas de las enfermedades pulmonares intersticiales (infiltrativas y restrictivas).

Las enfermedades intersticiales difusas son un grupo heterogéneo de enfermedades que comparten cambios crónicos en general y difusos del tejido conjuntivo pulmonar, sobre todo del intersticio de las paredes alveolares. Las alteraciones clínicas y los cambios funcionales pulmonares suelen corresponder a una neumopatía restrictiva. Los pacientes presentan disnea, taquipnea y al final cianosis, asociadas o no a sibilancias y otros datos de obstrucción de la vía respiratoria. Con el tiempo se pueden desarrollar hipertensión pulmonar secundaria e insuficiencia cardíaca derecha con cor pulmonale. Estas entidades se distinguen entre sí en los estadios precoces, pero las formas avanzadas resultan difíciles de distinguir porque siempre se asocian a cicatrices con destrucción macroscópica del pulmón, en una fase que se suele llamar pulmón terminal o en panal de abeja.

48. ¿Cómo se clasifican las enfermedades intersticiales según la etiología?

- Etiología conocida:
  - Factores ambientales: amianto, sílice y berilio (25% de todos los casos).
  - Radiación ionizante.
  - Tras un SDRA.
  - Neumonitis por hipersensibilidad.
- Etiología desconocida:
  - Enfermedades del colágeno vascular (10%).
  - Sarcoidosis (20%).
  - Fibrosis pulmonar idiopática (15%).
  - Granulomatosis de Wegener.

49. ¿Cuáles son las manifestaciones morfológicas de las neumopatías intersticiales difusas?

Sea cual sea el tipo de enfermedad intersticial o la causa específica, la manifestación común más temprana de la mayor parte de las enfermedades intersticiales es una alveolitis o acumulación de macrófagos, linfocitos, neutrófilos, eosinófilos y células efectoras inmunitarias dentro de las paredes y espacios alveolares. La acumulación de leucocitos distorsiona las estructuras alveolares normales y condiciona la liberación de mediadores que pueden dañar las células parenquimatosas y estimular la fibrosis. La consecuencia es un pulmón fibrótico terminal en el cual los alveolos se sustituyen por espacios quísticos con gruesas bandas de tejido conjuntivo infiltrados por células inflamatorias. En procesos como la sarcoidosis, las reacciones inmunitarias de mecanismo celular determinan la acumulación de linfocitos T y monocitos y la formación de granulomas.

Puntos Clave: Neumopatías Intersticiales ☑

1. Las neumopatías intersticiales se deben a sustancias ambientales inhaladas o tienen una causa desconocida.
2. Las neumoconiosis se deben a la exposición a partículas de polvo inorgánico e incluyen procesos como la neumopatía del minero de carbón, la silicosis y la asbestosis.
3. La sarcoidosis es la enfermedad intersticial de etiología desconocida más frecuente y cursa con granulomas a nivel del pulmón y de los ganglios mediastínicos.

50. Enumere las principales neumoconiosis.

Antes se definían las neumoconiosis como enfermedades pulmonares causadas por la inhalación de polvos inorgánicos. En este momento se ha ampliado este concepto e incluye procesos patológicos causados por partículas orgánicas e inorgánicas y también por humos y vapores de sustancias químicas. Los principales tipos de neumoconiosis son:

- Antracosis (polvo de carbón).
- Silicosis (sílice).
- Asbestosis (amianto).
- Beriliosis (berilio).
- Siderosis (polvo de hierro).
- Estannosis (polvo del estaño).
- Baritosis (polvo del bario).
- Talcosis (polvo de talco).

51. ¿Qué factores se asocian al desarrollo de una neumoconiosis?

- La cantidad de polvo acumulada en los pulmones y las vías respiratorias.
- El tamaño, la forma y la permeabilidad de las partículas (el diámetro de las partículas más peligroso es de 1-5 mm).
- La solubilidad y reactividad fisicoquímica de las partículas.
- Efectos adicionales de otros irritantes (p. ej., tabaquismo simultáneo).

52. ¿Cómo se clasifican la neumoconiosis de los trabajadores del carbón según los hallazgos pulmonares?

- En la antracosis asintomática se acumula el pigmento sin una reacción celular perceptible en el tejido conjuntivo que sigue a los linfáticos o en el tejido linfoide organizado que rodea a los bronquios o al hilio pulmonar.
- La neumoconiosis del trabajador del carbón simple se caracteriza por máculas de carbón (1-2 mm de diámetro) y nódulos de carbón algo más grandes asociados a una disfunción pulmonar escasa o nula.
- La neumoconiosis complicada del trabajador del carbón o fibrosis masiva progresiva se caracteriza por una alteración de la función pulmonar, que se debe a una fibrosis extensa y se asocia a cicatrices muy negras de un diámetro superior a 2 cm.

53. ¿Qué es el síndrome de Caplan?

El síndrome de Caplan es la coexistencia de artritis reumatoide con neumoconiosis de los trabajadores del carbón, asbestosis o silicosis. Este síndrome se caracteriza por la formación de lesiones nodulares definidas con necrosis central rodeada de fibroblastos, macrófagos y colágeno.

54. ¿Cómo se presenta la neumoconiosis de los trabajadores del carbón?

La neumoconiosis de los trabajadores del carbón suele ser un cuadro benigno con escasa alteración de la función pulmonar. La fibrosis masiva progresiva sólo se desarrolla en raras ocasiones y esto agrava cada vez más la disfunción pulmonar y provoca hipertensión pulmonar y cor pulmonale.

55. Describa las principales características de la silicosis.

La silicosis es la enfermedad pulmonar profesional crónica más prevalente en todo el mundo y se debe a la inhalación de dióxido de silicona cristalina (sílice). Es más frecuente en mineros y en trabajadores de industrias de revestimiento con arena. Se caracteriza por la aparición insidiosa de nódulos pulmonares fibrosos (silicosis nodular simple) que contienen cristales de cuarzo en las zonas superiores de los pulmones. Al progresar la enfermedad, estos nódulos pueden coalescer y formar cicatrices colágenas duras (fibrosis progresiva masiva) y en ocasiones se produce un patrón en panal de abeja. La enfermedad puede ser asintomática durante mucho tiempo o causar exclusivamente disnea leve a moderada. Una exposición intensa durante meses a años provoca la silicosis aguda. Esta lesión se caracteriza por acumulación generalizada de un material lipoproteináceo dentro de los alveolos.

56. ¿Cuáles son las principales consecuencias de la exposición profesional al amianto?

- Placas fibrosas localizadas o, con menos frecuencia, fibrosis pleural difusa.
- Derrame pleural.
- Fibrosis intersticial parenquimatosa (asbestosis).
- Carcinoma broncogénico.
- Mesotelioma.

57. Defina los cuerpos de asbesto y las placas pleurales.

La asbestosis se caracteriza por fibrosis intersticial pulmonar difusa, que comienza en los lóbulos inferiores a nivel subpleural. Estos hallazgos no se pueden diferenciar de los provocados por otras causas de fibrosis intersticial difusa, salvo porque existen cuerpos de asbesto. Estos cuerpos de asbesto se tiñen de color pardo dorado y adoptan la forma de bastones fusiformes o arrosariados con un centro traslúcido. Se corresponden con fibras de amianto revestidas de un material proteináceo que contiene hierro.

Las placas pleurales son la característica más frecuente de la exposición al amianto. Aparecen como placas bien delimitadas de colágeno denso, que con frecuencia contienen calcio. Las placas pleurales se suelen localizar en la parte anterior y posterolateral de la pleura parietal y encima de las cúpulas diafragmáticas. No contienen cuerpos de asbesto.

58. ¿Qué órganos se afectan con mayor frecuencia en la sarcoidosis?

La sarcoidosis es una enfermedad sistémica de causa desconocida que cursa con granulomas no caseificantes en muchos tejidos y órganos. Se encuentran adenopatías bilaterales (en concreto ganglios hiliares y mediastínicos) o afectación pulmonar en el 90% de los casos, seguidas de afectación ocular y cutánea. También es frecuente la afectación del bazo, el hígado y la médula ósea. La sarcoidosis bilateral de las glándulas parótida, submaxilar y sublingual es característica de una afectación uveoparotídea combinada que se llama síndrome de Mikulicz. Los granulomas sarcoideos pueden afectar al corazón, riñones, sistema nervioso central y también a las glándulas endocrinas.

59. ¿Cómo se diagnostica la sarcoidosis?

Como las infecciones por micobacterias u hongos y la beriliosis pueden también ser causa de granulomas no caseificantes, el diagnóstico histológico de la sarcoidosis se realiza por exclusión.

60. Comente los síntomas clínicos más frecuentes en los pacientes con sarcoidosis.

La mayor parte de los pacientes tiene alteraciones respiratorias (disnea, tos, dolor torácico y hemoptisis) o signos y síntomas constitucionales (fiebre, fatiga, adelgazamiento, anorexia y sudores nocturnos). En ocasiones la sarcoidosis se descubre por adenopatías periféricas, lesiones cutáneas, afectación ocular, esplenomegalia o hepatomegalia.

61. ¿Cómo evoluciona clínicamente la sarcoidosis?

- Recuperación completa (65-70%).
- Lesiones permanente con pérdida parcial de la función pulmonar (20%).
- Enfermedad pulmonar progresiva (10%), mortal por fibrosis pulmonar progresiva y cor pulmonale secundario.

62. Describa las diferencias entre la neumonía intersticial usual (NIU) y la neumonía intersticial descamativa (NID).

▪ La NIU (sinónimos: fibrosis pulmonar idiopática, síndrome de Hamman-Rich y alveolitis fibrosante idiopática) es una enfermedad de etiología desconocida, que se caracteriza a nivel clínico por una hipoxemia grave con cianosis. Su característica histológica es la existencia de inflamación crónica en los espacios intersticiales. Se reconoce también una fibrosis extensa de los tabiques alveolares. Como en muchos de estos trastornos se produce un pulmón terminal (en panal de abeja), es preciso descartar las causas conocidas de fibrosis intersticial. La supervivencia media es inferior a 5 años.

▪ La NID se caracteriza por inflamación intersticial y una sorprendente acumulación de macrófagos en los alveolos, que originalmente se consideraban células epiteliales descamadas de las paredes alveolares. Estos pacientes suelen presentar tos y disnea de lenta evolución. El tratamiento con corticoides tiene buenos resultados en la mayor parte de los casos y con frecuencia elimina las lesiones pulmonares. Una minoría de los pacientes desarrolla en ese momento o con posterioridad una fibrosis intersticial importante.

63. Defina la neumonitis por hipersensibilidad.

La neumonitis por hipersensibilidad es un grupo de procesos de mecanismo inmunológico causado por una exposición intensa y con frecuencia prolongada a polvos orgánicos. Es importante reconocer estas enfermedades de forma precoz porque se puede prevenir la progresión a una fibrosis pulmonar crónica mediante la eliminación del agente ambiental. Las alteraciones histológicas incluyen:

- Neumonitis intersticial.
- Fibrosis intersticial.
- Bronquiolitis obliterante.
- Formación de granulomas.

Entre las neumonitis por hipersensibilidad se incluyen:

- Pulmón del granjero.
- Pulmón del criador de palomas.
- Pulmón de los humidificadores o del aire acondicionado.
- Pulmón del recolector de champiñones.
- Bisiniosis (en los trabajadores textiles).

64. ¿Qué enfermedades se incluyen dentro de los síndromes hemorrágicos pulmonares?

▪ El síndrome de Goodpasture se caracteriza por la aparición simultánea de una glomerulonefritis proliferativa, en general rápidamente progresiva, y una neumonitis intersticial hemorrágica necrosante. Tanto la hemorragia pulmonar como la glomerulonefritis mejoran con un intercambio de plasma intensivo. Por lo demás, el pronóstico es desfavorable.

▪ Hemosiderosis pulmonar idiopática.

▪ Hemorragia asociada a vasculitis (angitis por hipersensibilidad, granulomatosis de Wegener y lupus eritematoso).

65. Enumere las complicaciones pulmonares más frecuentes secundarias al tra-tamiento.

- Neumopatía inducida por fármacos:
  - Los fármacos pueden provocar broncoespasmo, edema pulmonar, neumonitis crónica con fibrosis y neumonitis por hipersensibilidad.
- Lesiones pulmonares por radiación:
  - Neumonitis aguda por radiación, que morfológicamente se corresponde con un daño alveolar difuso.
  - Neumonitis crónica por radiación, que se caracteriza por una fibrosis intersticial.
- El trasplante pulmonar puede asociarse a dos complicaciones fundamentales:
  - Infecciones pulmonares.
  - Rechazo agudo o crónico.

Tumores

66. ¿Cuáles son las principales características de los carcinomas broncogénicos?

- La inmensa mayoría (90-95%) de los tumores malignos pulmonares son carcinomas broncogénicos. Otros tumores son los carcinoides bronquiales y tumores mesenquimales y de otros tipos. El término *broncogénico* alude a su origen en el epitelio bronquial (y en ocasiones bronquiolar).
- Se trata del segundo tumor maligno más frecuente en los países occidentales.
- Es el tumor maligno mortal más frecuente.
- Es más frecuente entre los 40 y 70 años, con una incidencia máxima en las décadas sexta y séptima.

67. ¿Qué agentes etiológicos se sabe que inducen los tumores malignos de pulmón?

- Tabaquismo:
  - Existe una asociación estadística invariable entre la frecuencia de cáncer de pulmón y la intensidad del consumo diario de tabaco, la tendencia a inhalarlo y la duración del consumo.
  - El 80% de los tumores malignos de pulmón afecta a fumadores.
- Riesgos industriales:
  - Todos los tipos de radiación pueden ser carcinogénicos, como el estallido de la bomba atómica y el uranio (sobre todo en fumadores).
  - El riesgo aumenta con la exposición al amianto (sobre todo en fumadores) y en personas que trabajan con níquel, cromatos, carbón, gas mostaza, arsénico, berilio y hierro y también está aumentado en trabajadores de periódicos y mineros del oro africanos.
- Contaminación aérea:
  - Radón.

68. Enumere los principales tipos histológicos de los carcinomas broncogénicos.

▪ **Carcinomas escamosos (epidermoides):** constituidos por grupos de células escamosas, a menudo con queratinización central.

▪ **Adenocarcinomas:** constituidos por glándulas revestidas de células cilíndricas productoras de mucina. Un tipo de adenocarcinoma periférico que reviste los espacios alveolares se llama carcinoma bronquioloalveolar.

▪ **Carcinomas de células pequeñas:** constituido por «células azules pequeñas» que muestran rasgos neuroendocrinos, que se reconocen mediante microscopia electrónica o inmunohistoquímica (p. ej., con tinciones con anticuerpos como la cromogranina o la sinaptofisina).

▪ **Carcinomas de células grandes:** constituidos por células grandes indiferenciadas que crecen sin adoptar un patrón definido.

Puntos Clave: Tumores ☑

1. Los tumores malignos pulmonares son la segunda causa de muerte por tumor más frecuente en Estados Unidos.
2. La mayor parte de los tumores malignos pulmonares se originan en el epitelio bronquial y se relacionan con el consumo de tabaco.
3. Los tumores malignos pulmonares se corresponden con diversos tipos histológicos, pero todos tienen un mal pronóstico.

69. ¿Cómo se clasifican los tumores malignos pulmonares según su respuesta a la quimioterapia?

A nivel clínico los cánceres de pulmón se dividen en dos grupos: carcinoma de células pequeñas y carcinomas no de células pequeñas, que incluyen los carcinomas epidermoides, adenocarcinomas y carcinomas de células grandes.

- Los carcinomas de células pequeñas muestran una excelente respuesta inicial a la quimioterapia.
- Los carcinomas no de células pequeñas responden peor a la quimioterapia y se tratan mediante cirugía con radioterapia.

70. ¿Qué tipos de tumores malignos pulmonares se asocian de forma más estrecha al tabaco?

- Carcinoma epidermoide en la zona central (hiliar).
- Carcinoma de células pequeñas (sólo el 1% afecta a pacientes no fumadores) de los bronquios principales.

71. ¿En qué regiones del pulmón se originan la mayor parte de los carcinomas broncogénicos?

Los carcinomas broncogénicos se suelen originar en el hilio pulmonar o cerca del mismo. Una minoría de los carcinomas primarios se origina en la periferia del parénquima pulmonar a partir de los bronquiolos.

72. Describa las vías más frecuentes de diseminación del cáncer de pulmón.

Es frecuente la extensión a la superficie pleural, que en ocasiones se sigue de una diseminación a la cavidad pleural o el pericardio (fig. 10-4). La mayor parte de los pacientes presenta una afectación de los ganglios linfáticos traqueales, bronquiales y mediastínicos. La frecuencia de afectación ganglionar supera el 50%. La diseminación a distancia del carcinoma broncogénico se debe a una siembra linfática y hematógena. Las metástasis más frecuentes afectan a las suprarrenales, hígado, encéfalo y huesos.

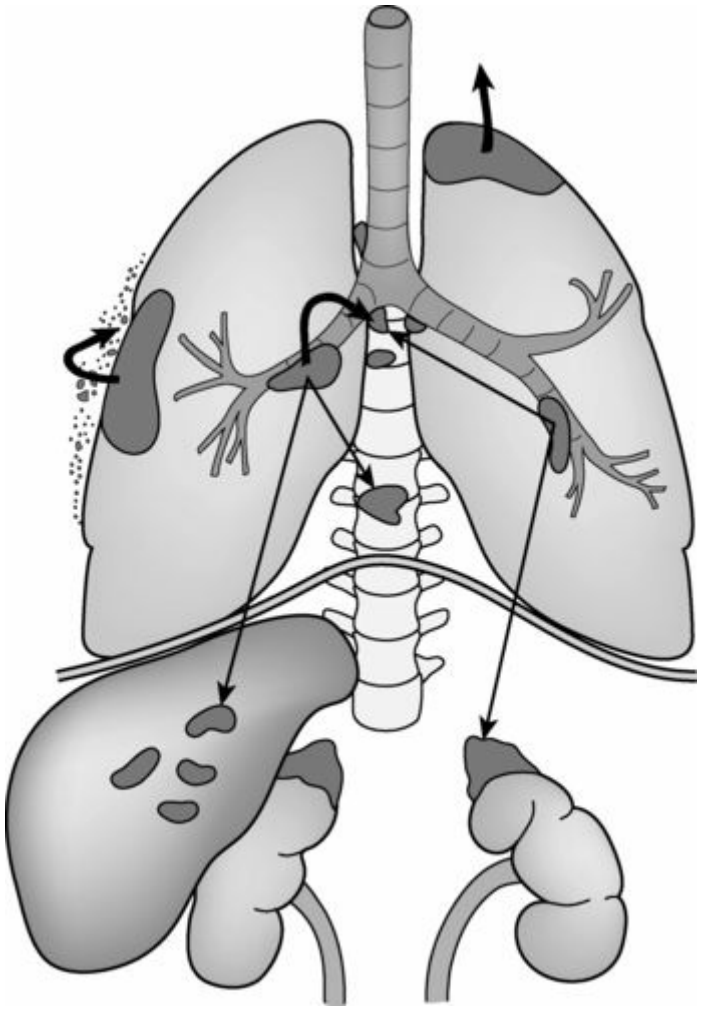


Figura 10-4. Cáncer de pulmón. El carcinoma puede ser central, originado en los bronquios próximos al hilio, o periférico (subpleural) originado en el epitelio de los bronquios periféricos y bronquiolos. Las flechas muestran la diseminación de los carcinomas pulmonares. Es frecuente encontrar metástasis en los ganglios hiliares. La diseminación local incluye invasión de estructuras locales (p. ej., nervios y pared torácica) y acceso al espacio pleural. Las metástasis a distancia suelen afectar al hígado, suprarrenales, encéfalo y huesos (en este caso se representa como una diseminación vertebral).

73. ¿Cómo debuta en clínica el carcinoma pulmonar y cómo se diagnostica?

▪ La edad máxima en el momento del diagnóstico es de 50-60 años.

▪ Los síntomas fundamentales son tos (duración media de 7 meses), pérdida de peso, dolor torácico y disnea.

▪ La radiología muestra una masa tumoral pulmonar.

▪ Diagnóstico citológico: en el esputo que estos pacientes expectoran o en una punción-aspiración con aguja fina.

▪ La biopsia resulta esencial para el diagnóstico y se obtiene mediante broncoscopia, punción con aguja transtorácica o quirúrgica.

74. ¿Cuáles son los efectos locales y las complicaciones más frecuentes del carcinoma pulmonar?

Los efectos locales más frecuentes de la diseminación de un tumor pulmonar son:

- Neumonía, absceso o colapso lobular por una obstrucción bronquial.
- Neumonía lipoidea.
- Derrame pleural.
- Ronquera (por invasión del nervio recurrente laríngeo por un tumor localizado en el vértice del pulmón).
- Disfagia (invasión del esófago).
- Parálisis del diafragma (infiltración del nervio frénico).
- Destrucción costal (infiltración de la pared torácica).
- Síndrome de vena cava superior (congestión venosa, edema en cabeza y brazos y alteraciones circulatorias).
- Síndrome de Horner (enoftalmos, ptosis, miosis y anhidrosis).
- Pericarditis y taponamiento.

75. ¿Cuál es el tratamiento y el pronóstico del carcinoma pulmonar?

▪ La supervivencia global a los 5 años de todos los carcinomas pulmonares es del 10%.

▪ Los adenocarcinomas periféricos suelen seguir localizados más tiempo y se asocian a un pronóstico algo mejor que los carcinomas centrales de otros tipos histológicos.

▪ La resección quirúrgica del carcinoma de células pequeñas es tan ineficaz, que este diagnóstico contraindica la cirugía. La mayor parte de los pacientes tienen metástasis a distancia en el momento del diagnóstico. Este tumor muestra una especial sensibilidad a la radioterapia y la quimioterapia, aunque a pesar del tratamiento la supervivencia media tras el diagnóstico es de 1 año.

▪ En los escasos tumores solitarios de menos de 4 cm localizados, la resección quirúrgica puede conseguir una supervivencia a los 5 años hasta del 40% en el carcinoma epidermoide y del 30% en los pacientes con adenocarcinomas o carcinomas de células grandes.

76. ¿Cuáles son los síndromes paraneoplásicos más frecuentes en pacientes con carcinoma pulmonar?

El carcinoma broncogénico se puede asociar a distintos síndromes paraneoplásicos. Estos síndromes, que se suelen relacionar con hormonas producidas por el tumor (que se mencionan entre paréntesis), son:

- Hiponatremia (hormona antidiurética [ADH]).
- Síndrome de Cushing (corticotropina [ACTH]).
- Hipercalcemia (hormona paratiroidea y péptido relacionado con la hormona paratiroidea).
- Hipocalcemia (calcitonina).
- Ginecomastia (gonadotropinas).
- Síndrome carcinoide (serotonina).
- Síndrome miasténico de Lambert-Eaton.
- Neuropatía periférica.
- Alteraciones dermatológicas, incluidas la acantosis nigricans,
- Alteraciones hematológicas, como las reacciones leucemoides.
- Osteoartropatía pulmonar hipertrófica con acropaquias de los dedos.

La incidencia de síndromes relacionados con estas hormonas o factores de tipo hormonal con repercusión clínica oscila entre el 1 y el 10%. Los tumores productores de ACTH y ADH suelen ser carcinomas de células pequeñas, mientras que los que provocan hipercalcemia suelen ser carcinomas epidermoides. El síndrome carcinoide se asocia en raras ocasiones al carcinoma de células pequeñas, aunque es más frecuente en relación con los carcinoides bronquiales.

77. ¿Cuáles son las principales características clínicas y patológicas de los carcinoides bronquiales?

Los carcinoides son tumores malignos de bajo grado constituidos por células neuroendocrinas bien diferenciadas.

- **Hallazgos macroscópicos:** la mayoría de los tumores son pequeños (3-4 cm de diámetro) y se localizan en la pared de los bronquios. Pueden crecer dentro de la luz bronquial y protruir en ella como masas polipoideas esféricas recubiertas de mucosa.
- **Hallazgos microscópicos:** los tumores están constituidos por nidos, cordones y masas de células separadas por escaso estroma fibroso. Las células tumorales suelen ser bastante regulares con núcleos redondeados homogéneos y escasas mitosis. Las células tumorales muestran diferenciación neuroendocrina y se consideran por ello el equivalente de bajo grado del carcinoma pulmonar de célula pequeña.
- **Epidemiología:** la mayor parte de los pacientes tiene menos de 40 años. No se relaciona con el tabaco.
- **Biología del tumor:** los tumores pueden secretar polipéptidos con actividad hormonal y provocar síndrome carcinoide, que se caracteriza por ataques intermitentes de diarrea, enrojecimiento y cianosis.
- **Crecimiento tumoral y metástasis:** muchos tumores crecen de forma infiltrante o se extienden a los ganglios locales cuando se resecan. Esta diseminación local no afecta de forma negativa al pronóstico tras la cirugía. Las metástasis a distancia son raras, pero se asocian a un peor pronóstico.
- **Supervivencia:** tras la resección quirúrgica supera el 90%.

78. Enumere las características habituales de las metástasis pulmonares.

En general se encuentran múltiples nódulos aceptablemente delimitados en todos los lóbulos, sobre todo en la periferia del parénquima pulmonar (el carcinoma broncogénico primario suele ser central y corresponder a lesiones solitarias).

Otra posibilidad es que el crecimiento metastásico se limite al tejido peribronquiolar y perivascular, de forma que los tabiques pulmonares y el tejido conjuntivo se infiltre de forma difusa por una masa tumoral blanco-grisácea.

Las células tumorales pueden formar émbolos múltiples o quedarse dentro de los vasos pulmonares, permear los linfáticos pulmonares (linfangitis carcinomatosa) o ambos. Estos tumores pueden no ser visibles a nivel radiológico y se diagnostican exclusivamente por el estudio histológico.

Enfermedades Pleurales

79. ¿Cuál es la patogenia del derrame pleural?

Un derrame pleural puede formarse por varios mecanismos patogénicos:

- Aumento de la presión hidrostática, como en la insuficiencia cardíaca congestiva.
- Aumento de la permeabilidad vascular, como en la neumonía.
- Reducción de la presión oncótica plasmática, como en el síndrome nefrótico.
- Aumento de la presión negativa intrapleural, como en la atelectasia.
- Bloqueo del drenaje linfático, como en la carcinomatosis mediastínica

80. ¿Cuáles son las principales formas de pleuritis?

- La pleuritis serofibrinosa puede deberse a una tuberculosis, neumonía, infartos pulmonares, abscesos pulmonares, bronquiectasias, artritis reumatoide, lupus eritematoso diseminado, uremia, infecciones sistémicas difusas, otros trastornos sistémicos, afectación pleural metastásica o radioterapia.
- La pleuritis supurativa (empiema) se suele deber a una siembra bacteriana o micótica del espacio pleural.
- La pleuritis hemorrágica se traduce en exudados inflamatorios sanguinolentos y se produce en pacientes con diátesis hemorrágicas, enfermedades por rickettsias o afectación neoplásica de la cavidad pleural.

81. ¿Cuáles son los principales tipos de derrames pleurales no inflamatorios?

▪ El hidrotórax es una colección no inflamatoria de líquido seroso en la cavidad pleural. El derrame es claro y de color pajizo. El hidrotórax puede ser uni o bilateral y la causa más frecuente es la insuficiencia cardíaca, aunque también es frecuente en la insuficiencia renal o la cirrosis hepática.

▪ El hemotórax se corresponde con la salida de sangre a la cavidad pleural y puede ser una complicación mortal de un aneurisma de aorta roto o un traumatismo vascular.

▪ El quilotórax es una acumulación de líquido lechoso (de origen linfático) dentro de la cavidad pleural. En general se debe a un traumatismo u obstrucción del conducto torácico, que determina la rotura de los conductos linfáticos principales. Con mayor frecuencia se debe a procesos malignos mediastínicos.

Puntos Clave: Pleura ☑

1. Las principales enfermedades de la pleural son: los hidrotórax por alteraciones circulatorias;las pleuritis por una enfermedad inflamatoria y los tumores.

2. Los tumores pleurales pueden ser primarios, como los mesoteliomas y, con más frecuencia, metástasis de tumores pulmonares o de otros órganos.

82. ¿Qué es el empiema pleural?

El empiema es una colección de pus, que puede ser verde-amarillento, cremoso o semilíquido. Histológicamente está constituido por neutrófilos muertos o moribundos, material proteináceo y restos celulares. En ocasiones el empiema se resuelve, pero esta evolución es menos frecuente que la organización del exudado. En este caso se forman adherencias fibrosas densas y resistentes, que con frecuencia obliteran el espacio pleural o rodean a los pulmones.

83. Describa los tipos principales de neumotórax.

El neumotórax es la acumulación de aire o gas en la cavidad pleural y se puede clasificar como:

- Neumotórax espontáneo, una posible complicación de cualquier tipo de enfermedad pulmonar que provoque la rotura de un alveolo, como sucede en:
  - Enfisema.
  - Asma.
  - Tuberculosis.
- Neumotórax traumático, en general relacionado con una lesión perforante de la pared torácica.
- Neumotórax terapéutico, que antes se usaba con frecuencia como tratamiento de la tuberculosis.

El neumotórax puede ocasionar compresión, colapso y atelectasia en el pulmón y ser responsable de una dificultad respiratoria importante.

84. ¿Cuáles son los tumores pleurales más frecuentes?

Los tumores secundarios de origen metastásico son mucho más frecuentes que los tumores primarios. Los tumores pleurales primarios son infrecuentes e incluyen el llamado tumor fibroso solitario y el mesotelioma maligno.

85. ¿Qué agentes etiológicos se asocian al mesotelioma maligno?

La incidencia de mesotelioma maligno aumenta tras la exposición prolongada al amianto en el trabajo. En ocasiones se necesitan 25-45 años para desarrollar un mesotelioma secundario al amianto. El tabaquismo no aumenta el riesgo de sufrir un mesotelioma en los trabajadores del amiento, lo que contrasta con el riesgo 50-60 veces mayor de padecer carcinoma broncogénico en los trabajadores del amianto fumadores.

86. ¿Cuáles son las características morfológicas del mesotelioma maligno?

▪ El mesotelioma maligno es una lesión difusa que se disemina ampliamente por el espacio pleural. Suele provocar un derrame pleural importante y la infiltración directa de las estructuras torácicas. El pulmón afectado se rodea de una capa gruesa de tumor gelatinoso, blando y grisáceo-rosado.

▪ A nivel microscópico existen tres subtipos histológicos de mesoteliomas malignos:

- Tipo sarcomatoide constituido por células fusiformes.
- Tipo epitelioide constituido por células cuboideas que revisten espacios seudoglandulares o tubulares.
- Tipo mixto con células epiteliales y sarcomatosas.

87. ¿Cuál es la evolución clínica de los enfermos con mesotelioma maligno?

▪ Los síntomas más frecuentes son dolor torácico, disnea y derrames pleurales.

▪ El pulmón se invade de forma directa y es frecuente la afectación metastásica de los ganglios linfáticos hiliares y al final del hígado y otros órganos alejados.

▪ La mitad de los pacientes con derrame pleural fallece a los 12 meses del diagnóstico y pocos sobreviven más de 2 años.

▪ El tratamiento agresivo (neumonectomía extrapleural, quimioterapia y radioterapia) parece mejorar el mal pronóstico en algunos casos.

Páginas En Internet

1. http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/lungdiseases.html
2. http://www-medlib.med.utah.edu/WebPath/webpath.html#MENU
3. http://www.emedicine.com
4. http://www.pathologyoutlines.com/lung.html
5. http://www.pathologyoutlines.com/lungtumor.html
6. http://www.pathologyoutlines.com/mediastinum.html
7. http://www.cancer.gov/cancertopics/types/lung

Bibliografía

1. Bush, A.; Thomson, A.H., Acute bronchiolitis, *BMJ* **335** (2007) 1037–1041.
2. Chroneou, A.; Zias, N.; Beamis Jr, J.F.; Craven, D.E., Healthcare-associated pneumonia: principles and emerging concepts on management, *Expert Opin Pharmacother* **8** (2007) 3117–3131.
3. Goldhaber, S.Z., Pulmonary embolism, *N Engl J Med* **339** (1998) 93–104.
4. Gonzales, R.; Sande, M.A., Uncomplicated acute bronchitis, *Ann Intern Med* **133** (2000) 981–991.
5. Hasleton, P.S.; Roberts, T.E., Review: adult respiratory distress syndrome—an update, *Histopathology* **34** (1999) 285–294.
6. Hill, A.; Gompertz, S.; Stockley, R., Factors influencing airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease, *Thorax* **55** (2000) 970–977.
7. Hirsch, F.R.; Franklin, W.A.; Gazdar, A.F.; Bunn Jr, P.A., Early detection of lung cancer: clinical perspectives of recent advances in biology and radiology, *Clin Cancer Res* **7** (2001) 5–22.
8. Leslie, K.O.; Colby, T.V., Pathology of lung cancer, *Curr Opin Pulmonary Med* **3** (1997) 252–256.

9. Mauad, T.; Dolhnikoff, M., Pathologic similarities and differences between asthma and chronic obstructive pulmonary disease, *Curr Opin Pulm Med* **14** (2008) 31–38.
10. Peters-Golden, M.; Henderson Jr, W.R., Leukotrienes, *N Engl J Med* **357** (2007) 1841–1854.
11. Steinert, H.C., Lung cancer, *Recent Results Cancer Res* **170** (2008) 81–92.
12. Ware, L.B.; Matthay, M.A., The acute respiratory distress syndrome, *N Engl J Med* **342** (2000) 1334–1349.
13. Wistuba, I.I.; Gazdar, A.F., Lung cancer preneoplasia, *Annu Rev Pathol* **1** (2006) 331–348.

Capítulo 11. Cabeza y Cuello

Ivan Damjanov, MD, PhD and Anamarija Morović, MD

1. ¿Cuáles son las estructuras normales incluidas dentro de la categoría «cabeza y cuello»?

Cabeza y cuello es un término coloquial empleado para la cara y las estructuras subyacentes de los aparatos respiratorio y digestivo superiores, los oídos y los órganos del cuello. Las enfermedades que afectan a esta región suelen ser tratadas por dentistas o cirujanos maxilofaciales y otorrinolaringólogos (especialistas en nariz, oído y garganta).

2. ¿Cuáles son las principales enfermedades de la cabeza y el cuello?

- Enfermedad dental, incluidas caries y enfermedad periodontal.
- Infecciones de la boca, glándulas salivales, nariz, garganta y oído interno.
- Tumores.

Lesiones Inflamatorias

3. ¿Qué es la caries?

La caries es una enfermedad dental caracterizada por la degeneración del esmalte y la dentina causada por bacterias. El patógeno más importante es *Streptococcus mutans* productor de ácido, que crece en la saliva que contiene azúcares residuales del alimento. La unión de las bacterias a los dientes se favorece por la formación de placa (es decir, masas de restos y epitelio descamado calcificado en la superficie del esmalte).

4. ¿Cuáles son las complicaciones de la caries?

La destrucción del esmalte y la dentina permite que las bacterias entren en la pulpa y se extiendan hasta el hueso en el vértice del diente (fig. 11-1). Las complicaciones típicas son las siguientes:

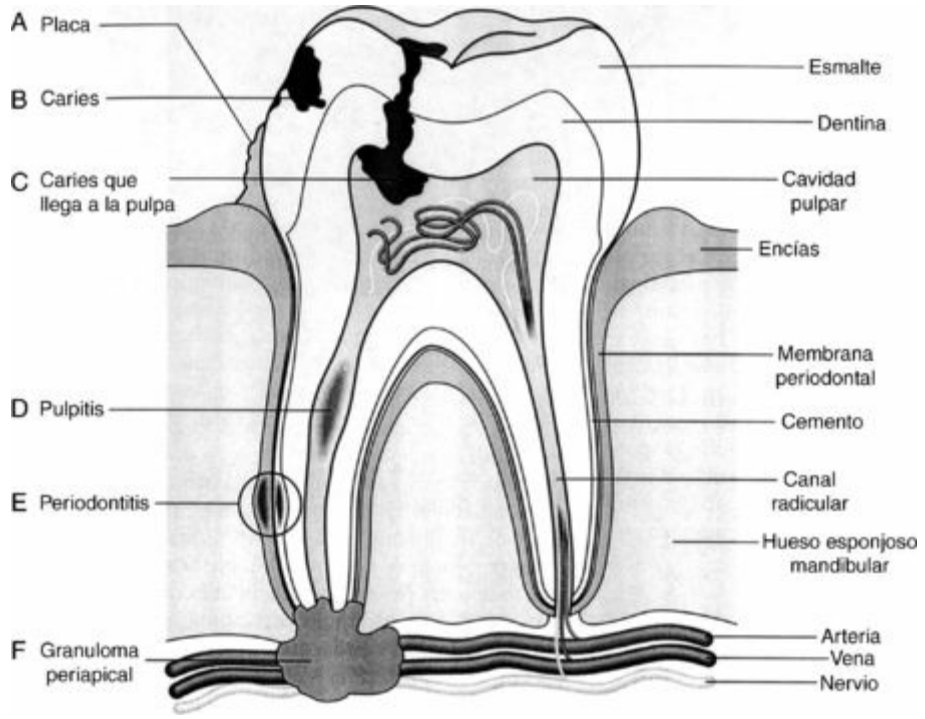


Figura 11-1. Caries y enfermedades periodontales. La caries comienza como placa bacteriana **(A),** que produce un defecto en el esmalte **(B).** Los defectos más profundos permiten que las bacterias lleguen a la cavidad pulpar **(C).** La pulpitis es una infección bacteriana que puede afectar al conducto radicular **(D).** La enfermedad periodontal se debe a bacterias que colonizan los fondos de saco gingivales **(E).** La extensión de la infección al hueso periapical produce granulomas periapicales **(F).**
(De Damjanov I: *Pathology for the Health-Related Professions,* 3. ª ed., Filadelfia, Saunders, 2006, pág. 230.)

- **Pulpitis aguda:** infección de la cavidad central del diente asociada a dolor.
- **Absceso apical:** las bacterias se extienden desde la pulpa al hueso que rodea la raíz del diente. El dolor es intenso y en general lancinante. Puede drenarse pus hacia la boca a lo largo de las superficies laterales del diente infectado.
- **Granuloma periapical:** este término, que es equívoco, se emplea para describir el tejido de granulación que se produce dentro de un absceso periapical en fase de cicatrización.
- **Quiste radicular:** cuando el pus que forma el absceso se reabsorbe, persiste una cavidad. Este seudoquiste inicial (con ausencia de recubrimiento epitelial) se puede revestir en parte por proliferaciones de epitelio gingival.

5. ¿Qué es una periodontitis?

La periodontitis es la inflamación de los fondos de saco periodontales, que afecta a las encías, la membrana periodontal y el hueso alveolar en el alveolo dental. Se puede asociar a gingivitis, piorrea (pus que rezuma en el alveolo dental), reabsorción del hueso peridental y aflojamiento con pérdida de piezas dentales. La enfermedad periodontal es la causa más frecuente de pérdida de dientes en Estados Unidos.

6. ¿Qué es una estomatitis?

La estomatitis es la inflamación de la boca. Puede deberse a una infección o a mecanismos inmunológicos. Las infecciones suelen ser de origen viral, bacteriano o fúngico.

Puntos Clave: Lesiones Inflamatorias ☑

1. Las principales enfermedades de cabeza y cuello son los procesos inflamatorios y los tumores.
2. Las enfermedades más importantes de los dientes y las encías son las caries y la periodontitis.
3. La estomatitis, una infección de la mucosa oral, puede deberse a virus, bacterias y hongos.
4. La otitis media es una inflamación del oído medio que puede ser de origen infeccioso y no infeccioso.

7. Enumere las enfermedades infecciosas más frecuente que afectan a la boca y la orofaringe.

Véase la tabla 11-1.

TABLA 11-1 Enfermedades infecciosas más frecuentes que afectan a la boca y a la orofaringe

Enfermedad/microbio	Lesión
Virus del herpes simple (VHS-1), herpes labial (úlceras del resfriado), gingivoestomatitis ulcerativa	
Virus coxsackie A	
Herpangina	
Manchas de Koplik (alrededor de la desembocadura del conducto de la parótida)	
Mononucleosis infecciosa (virus de Epstein-Barr)	
Faringitis exudativa con ganglios edematosos, leucoplasia vellosa en las inmuno-deficiencias adquiridas	
Catarro por estreptococo *(Streptococcus pyogenes)*	
Faringitis/amigdalitis exudativa	
Difteria *(Corynebacterium diphtheriae)*	
Faringitis seudomembranosa	
Candidiasis *(C. albicans),* muguet	
Sífilis *(Treponema pallidum)*	
Chancro de la sífilis primaria	
Angina de Vincent *(Spirocheta vincenti)*	
Gingivitis y faringitis con hemorragia gingival y fusobacterias	
Angina de Ludwig (múltiples bacterias)	
Celulitis que se extiende desde la garganta	
Estomatitis aftosa	
Úlceras de origen desconocido	

8. Describa cómo afecta a la boca el virus del herpes simple (VHS).

La infección por VHS-1 suele afectar a la boca. Suele provocar agregados de pequeñas vesículas en los labios (herpes labial), aunque también puede ser causa de una gingivoestomatitis diseminada. Las ampollas se suelen romper y evolucionan a úlceras, que forman una costra y se curan de forma espontánea.

9. ¿Por qué recidiva el herpes labial?

Tras la infección inicial por VHS-1, se produce la migración del virus siguiendo los nervios faciales hacia el ganglio trigémino, donde puede quedar en forma durmiente de manera indefinida. Otras infecciones e incluso las situaciones de estrés pueden activar el virus del ganglio trigémino. Los virus activados migran siguiendo los nervios hacia la mucosa labial o la piel, lo que determina la reaparición de las vesículas herpéticas. La reactivación de VHS-1 suele producirse tras un resfriado común y por este motivo se suele denominar a las vesículas herpéticas úlceras del catarro o ampollas febriles.

10. Defina qué es la herpangina.

La herpangina es una infección vesiculoulcerativa aguda de las mucosas causada por el virus Coxsackie A. Suele producirse de forma epidémica y afecta a niños pequeños. Comienza con lesiones rojizas vesiculopapulosas en las amígdalas, paladar blando y úvula. Estas lesiones provocan dolor y se ulceran, pero se curan de forma espontánea en un período de 2-5 días.

11. ¿Qué es una estomatitis aftosa?

Las aftas son úlceras poco profundas en la mucosa oral. Se desconoce la causa de estas lesiones, pero en algunos pacientes suelen reaparecer durante meses o años tras la aparición inicial. Las aftas menores (<5 mm) persisten unos pocos días y se curan sin cicatrices. Las aftas mayores (>1 cm) pueden persistir durante más tiempo e inducir cicatrices. Las aftas suelen afectar a las regiones móviles de la boca (superficie interna de los labios y mucosa oral o lengua), a diferencia de las infecciones herpéticas, que suelen afectar también a las encías.

12. Defina el catarro estreptocócico.

La faringitis y amigdalitis exudativas causadas por *Streptococcus pyogenes* se suelen llamar de forma coloquial catarro estreptocócico. Las infecciones por *S. pyogenes* β-hemolítico del grupo A representan menos de un tercio de todos los cuadros que se diagnostican clínicamente de catarro estreptocócico. Las causas más frecuentes de faringitis exudativas incluyen a los virus, que provocan más del 50% de estas infecciones.

13. Describa las características de la faringitis o catarro estreptocócico.

Las infecciones por *S. pyogenes* se asocian a fiebre, edema del cuello y dolor al tragar. La faringe muestra un color rojizo intenso y está húmeda y aparece un exudado amarillento-grisáceo fibrinoso en las amígdalas. Los ganglios cervicales y submaxilares pueden estar aumentados de tamaño y duelen. El diagnóstico definitivo depende de la demostración de estreptococos en los cultivos del frotis faríngeo. Los anticuerpos frente a estreptolisina O aparecen en la sangre del 80% de los convalecientes a las 2 semanas o más. Es importante vigilar el aumento del título de estos anticuerpos porque pueden estar elevados por una infección previa.

14. ¿Qué es el muguet?

Muguet es el nombre que recibe la infección oral por *Candida albicans*. Cursa con seudomembranas blanquecinas que recubren la superficie mucosa de la lengua, la cavidad oral o cualquier otro punto de la orofaringe. Las placas mucosas se pueden arrancar con facilidad y dejar al descubierto la mucosa oral inflamada.

15. ¿Qué pacientes sufren una candidiasis oral?

C. albicans es un hongo saprofito frecuente, que se identifica en un 40% de los adultos sanos. Este hongo sobrecrece en pacientes diabéticos, en los que sufren enfermedades debilitantes o cuadros de inmunodeficiencia y en pacientes oncológicos tratados con fármacos citotóxicos. La candidiasis oral se describe también en algunos lactantes que reciben lactancia artificial y en niños mayores tratados con antibioterapia de amplio espectro.

16. Enumere las manifestaciones orales del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

▪ Gingivitis (que cursa con eritema gingival o periodontitis ulcerativa necrosante; un signo frecuente precoz de SIDA).

▪ Candidiasis.

▪ Estomatitis aftosa persistente.

▪ Leucoplasia vellosa (es una lesión relacionada con el virus de Epstein-Barr [VEB], que se localizan de forma típica en las superficies laterales de la lengua, pero que a veces adopta la forma de placas blancas. Se pueden encontrar en cualquier lugar de la boca).

▪ Sarcoma de Kaposi (tumor vascular relacionado con el virus del herpes-8. se expresa con unas placas rojas se localizan sobre todo en el paladar duro).

17. ¿Qué enfermedades cutáneas o sistémicas pueden debutar con manifestaciones orales?

Algunas enfermedades vesiculoampollosas y ulcerativas importantes incluyen:

- Penfigoide ampolloso (ampollas con depósitos lineales de inmunoglobulina G [IgG] a lo largo de la membrana basal entre el epitelio y el tejido conjuntivo).
- Pénfigo vulgar (ampollas con depósitos de IgG en la membrana celular de las células epiteliales).
- Eritema multiforme (reacción compleja por hipersensibilidad frente a agentes infecciosos y fármacos que cursa con ampollas y lesiones «multiformes»).
- Síndrome de Stevens-Johnson (eritema multiforme grave, con frecuencia mortal).
- Liquen plano (hipersensibilidad mediada por linfocitos T).

18. Enumere las manifestaciones orales de algunos cuadros de deficiencia nutricional.

- Vitamina B_2: queilitis angular.
- Vitamina B_{12}: glositis («quemazón de la lengua»).
- Vitamina C: hemorragia gingival.
- Hierro: glositis atrófica (síndrome de Plummer-Vinson).

19. ¿Qué es la sialoadenitis?

La sialoadenitis es una inflamación de las glándulas salivales. La parótida, que es la mayor de todas ellas, es la que con más frecuencia se afecta. El proceso inflamatorio puede ser agudo o crónico. La glándula salival está aumentada de tamaño y sensible a la palpación. La inflamación puede afectar a la producción de saliva y causar sialorrea (exceso de saliva) o xerostomía (sequedad de boca por interrupción de la salivación).

20. ¿Cuáles son las principales causas de parotiditis?

La inflamación se puede deber a virus, bacterias o mecanismos inmunológicos:

- **Parotiditis viral:** la causa mejor conocida de parotiditis infecciosa en niños es el virus de la parotiditis (paperas). Otros virus que pueden producir este cuadro son los virus de la parainfluenza y el virus de la gripe, el citomegalovirus, el VEB y el virus de la inmunodeficiencia humana.
- **Parotiditis supurativa:** las infecciones bacterianas ascendentes a través del conducto de la parótida se producen en ancianos con sequedad de boca por enfermedades debilitantes, mala higiene oral, fármacos (los anticolinérgicos reducen la salivación) y tras una anestesia general. La causa más frecuente es *Staphylococcus aureus*.
- **Parotiditis autoinmunitaria:** las glándulas salivales y lagrimales se afectan en el síndrome de Sjögren. Este cuadro autoinmunitario puede aparecer como una variante primaria que afecta de forma exclusiva a las glándulas salivales y lagrimales o como un proceso secundario, en el curso de otros procesos autoinmunitarios, como el lupus eritematoso sistémico.

21. ¿Qué es el síndrome de Mikulicz?

El término síndrome de Mikulicz se utiliza en clínica para describir una tumefacción dolorosa crónica de las glándulas lagrimales y salivales. Puede ser una manifestación del síndrome de Sjögren o de otras enfermedades autoinmunitarias, sarcoidosis o tuberculosis. Se debe realizar una biopsia para determinar la causa exacta de la tumefacción crónica de las glándulas lagrimales y salivales y descartar un linfoma o tumor de base.

22. ¿Cuáles son las causas más frecuentes de rinitis?

La rinitis (es decir, inflamación de la mucosa nasal) se puede deber a infecciones o alergias.

- La rinitis infecciosa se suele deber a virus y es una manifestación típica de los resfriados comunes.
- La rinitis alérgica suele ser crónica y es una característica típica de la fiebre del heno (es decir, alergia al polen u otros alergenos transmitidos por el aire).

23. ¿Cuáles son las causas más frecuentes de sinusitis?

La sinusitis es una consecuencia típica de la sobreinfección bacteriana tras otras enfermedades inflamatorias de la vía respiratoria alta. Se suele deber a *Streptococcus pneumoniae* y otros estreptococos, además de *Haemophilus influenzae*. Se suele tratar de una infección supurativa en la que se acumula pus en los senos y esto determina dolor, fiebre y secreción purulenta. A diferencia de lo que sucede en la rinitis, que es una manifestación frecuente de las infecciones respiratorias agudas, la inflamación de los senos paranasales es menos frecuente en las infecciones virales agudas.

24. ¿Qué es una otitis media?

La otitis media es la inflamación del oído medio. Puede cursar de varias formas:

- **Otitis media serosa aguda:** la cavidad del oído medio se llena de un trasudado que se acumula por la diferencia entre la presión del aire ambiental alta y la presión del oído medio (aerootitis o barootitis media). En estas condiciones, como se produce durante el descenso de un aeroplano o al bucear en grandes profundidades, el aire debe entrar en el oído medio a través de la trompa de Eustaquio para igualar las presiones. Si la trompa de Eustaquio estuviera ocluida por infecciones o una respuesta alérgica, se formaría un trasudado seroso y si el gradiente de presión persiste o está aumentado, se pueden producir sangrados.
- **Miringitis infecciosa:** la inflamación afecta a la membrana timpánica y produce hipoacusia. Es típica su relación con virus, micoplasmas o *S. pneumoniae.*
- **Otitis media supurativa aguda:** esta infección se debe a bacterias piógenas, sobre todo *S. pneumoniae*. Se acumula pus en el oído medio, lo que determina la protrusión con perforación del tímpano. Una otitis media curada de forma incompleta puede transformarse en una otitis media serosa crónica. En esta situación, el pus se reabsorbe, pero se sustituye por líquido seroso. Casi siempre se asocia a obstrucción de la trompa de Eustaquio.
- **Otitis media y mastoiditis supurativa crónica:** las infecciones bacterianas persistentes producen una secreción crónica a través de la membrana timpánica rota. La destrucción de la cadena de huesecillos del oído provoca una hipoacusia. La infección también afecta a la mastoides y destruye las celdillas aéreas mastoideas.
- **Otitis media crónica:** la inflamación persistente tras la infección aguda se suele asociar a la perforación de la membrana timpánica. El tejido de granulación puede protruir a través del agujero en la membrana y dar lugar a pólipos inflamatorios en el oído.

25. Describa las complicaciones y consecuencias más importantes de la otitis media.

▪ **Hipoacusia:** una consecuencia de la perforación de la membrana timpánica, los huesecillos del oído o el nervio auditivo.

▪ **Colesteatoma:** esta lesión expansiva se debe al crecimiento del epitelio escamoso hacia el oído medio a través del tímpano perforado. Las células epiteliales producen queratina, que induce una reacción de células gigantes de cuerpo extraño. Es frecuente que los colesteatomas se infecten por bacterias. El riesgo más importante de estos colesteatomas es que erosionan el hueso.

▪ **Diseminación intracraneal de la infección:** las otitis medias graves pueden diseminarse y provocar meningitis o abscesos epidurales, subdurales o intracerebrales.

26. ¿Qué es la otosclerosis?

La otosclerosis es una enfermedad autosómica dominante caracterizada por la inmovilización del yunque en la ventana oval del oído medio. Es la causa más frecuente de hipoacusia por conducción en adultos jóvenes y de mediana edad en Estados Unidos. Es más frecuente en mujeres y afecta de forma típica a ambos oídos.

27. ¿Qué es la enfermedad de Ménière?

La enfermedad de Ménière es un proceso de etiología desconocida que se caracteriza por crisis repetidas de vértigo, hipoacusia sensitiva, acúfenos y sensación de ocupación del oído interno. Se asocia a distensión del sistema endolinfático coclear, fuga del líquido endolinfático hacia la perilinfa y posible rotura de la pared membranosa. Los síntomas de vértigo se asocian a náuseas, que duran unas pocas horas y desaparecen de forma espontánea. La hipoacusia puede ser permanente. El tratamiento con diuréticos de tipo salurético puede mejorar el proceso.

28. ¿Cuáles son las causas más frecuentes de laberintitis aguda?

La laberintitis se suele deber a virus. En los niños se relaciona con rubéola y parotiditis. En los pacientes inmunodeprimidos la causa más frecuente es el citomegalovirus.

Neoplasias y Trastornos Relacionados

29. ¿Cuál es la diferencia entre leucoplasia y eritroplasia?

La leucoplasia es un término clínico para aludir a una placa blanquecina persistente en la mucosa. La eritroplasia es una placa parecida, pero de color rojo. Estas lesiones pueden deberse a trastornos diversos, como fumar o masticar tabaco, irritación mecánica local o consumo importante de alcohol. Siempre se debe considerar una lesión precancerosa y biopsiarla cuando esté indicado. Algunas de estas biopsias mostrarán un carcinoma epidermoide infiltrante.

30. ¿Cuáles son las características histológicas de la leucoplasia?

La leucoplasia parece una placa blanca porque se acumula queratina sobre diversos cambios epiteliales, que pueden ser clasificados como benignos y reactivos, preneoplásicos o claramente neoplásicos:

- **Acantosis, paraqueratosis y queratosis (85%):** en esta lesión benigna secundaria a irritación, el epitelio está engrosado (acantosis) y se cubre de una capa de células queratinizadas. Si los núcleos se conservan dentro de las escamas de queratina, el cambio se denomina paraqueratosis; cuando no se reconocen núcleos, la gruesa capa de queratina se llama ortoqueratosis.
- **Displasia de células escamosas (10%):** esta lesión se asocia a atipias citoplasmáticas parecidas a los cambios del carcinoma epidermoide. La displasia puede clasificarse como leve o grave. La displasia grave muestra tendencia a evolucionar a un carcinoma infiltrante.
- **Carcinoma epidermoide (5%):** histológicamente este tumor maligno no se diferencia de los carcinomas epidermoides de otras localizaciones.

31. Enumere los datos esenciales sobre el cáncer oral.

▪ El carcinoma epidermoide representa más del 95% de todos los tumores malignos orales.

▪ La edad máxima son 50-60 años y los varones se afectan más que las mujeres.

▪ Los factores de riesgo incluyen tabaquismo y alcoholismo.

▪ Los tumores pueden cursar con leucoplasias, ulceraciones o induración exofítica.

▪ La localización más frecuente son los dos tercios anteriores de la lengua y el labio inferior.

▪ Las metástasis afectan a los ganglios submandibulares y cervicales superficiales y profundos.

▪ Cuando se aplica tratamiento quirúrgico y radioterápico, la supervivencia a los 5 años es del 40-50%.

Puntos Clave: Neoplasias y Trastornos Relacionados ☑

1. La leucoplasia y la eritroplasia pueden ser signos de una neoplasia, pero también se asocian a irritación crónica, tabaquismo o inflamación.

2. El carcinoma epidermoide, que es el tipo más frecuente de cáncer oral, puede originarse en cualquier región de la boca, pero con más frecuencia lo hace en los dos tercios anteriores de la lengua y el labio inferior.

3. El adenoma pleomorfo, el tumor más frecuente de las glándulas salivales, es un tumor mixto benigno constituido por células epiteliales, mioepiteliales y del estroma.

4. El carcinoma nasofaríngeo puede relacionarse con una infección por el virus de Epstein-Barr.

32. ¿Qué es un ameloblastoma?

El ameloblastoma es un tumor originado en las células que forman el órgano del esmalte durante la odontogénesis. Se trata del tumor odontogénico benigno más frecuente, que se suele localizar en la mandíbula. Provoca infiltración local, pero no metastatiza.

33. Enumere los principales datovs sobre los tumores de glándulas salivales.

▪ La glándula parótida (la mayor de las glándulas salivales) es la que más se afecta, pero pueden aparecer tumores en otras glándulas salivales mayores y menores también.

▪ La mayor parte de los tumores son benignos, pero el cociente entre tumores benignos y malignos disminuye de forma proporcional al reducirse el tamaño de las glándulas (parótida > submaxilar > sublingual > glándulas salivales menores).

▪ El tumor más frecuente es el adenoma pleomórfico (tumor mixto de las glándulas salivales). Si no se reseca de forma adecuada puede recidivar. Se produce una malignización en el 2-3% de estos tumores (carcinoma sobre adenoma pleomórfico).

▪ El tumor maligno más frecuente es el carcinoma mucoepidermoide. Se trata de un tumor de bajo grado de malignidad (supervivencia a los 5 años >90%).

34. Enumere los tumores más frecuentes de la glándula salival.

Véase la tabla 11-2.

TABLA 11-2 Tumores más frecuentes de la glándula salival

Tumor (incidencia)	**Comportamiento clínico**
Adenoma pleomórfico (60%)	Benigno, puede recidivar localmente
Carcinoma sobre adenoma pleomórfico (2%)	Maligno
Tumor de Warthin (10%)	Benigno
Adenoma monomorfo (3%)	Benigno
Carcinoma mucoepidermoide (5%)	Maligno de bajo grado, puede ser de alto grado
Carcinoma de células acinares (3%)	Maligno de bajo grado
Carcinoma adenoide quístico (3%)	Maligno e infiltrante
Adenocarcinoma de origen ductal (2%)	Muy agresivo

35. Enumere los principales datos clínicos del carcinoma nasofaríngeo.

▪ Es el tumor nasofaríngeo maligno más frecuente, que se suele localizar en el techo de la faringe.

▪ Los varones se afectan más que las mujeres.

▪ Se asocia a una infección por VEB, sobre todo en China y algunas regiones de África, donde muestra una elevada incidencia.

▪ Las características microscópicas incluyen células epiteliales escamosas mezcladas con linfocitos.

▪ Las metástasis a los ganglios cervicales externos son precoces y pueden ser el primer síntoma del tumor.

▪ La radioterapia y la cirugía consiguen buenos resultados y la supervivencia a los 5 años es del 60%.

36. Enumere los principales datos sobre el carcinoma laríngeo.

▪ El carcinoma epidermoide supone más de un 95% de los casos.

▪ Entre los factores de riesgo se incluyen el consumo de tabaco y el alcoholismo. La proporción varón-mujer es de 7:1.

▪ Localización:

- Supraglótica (epiglotis y pliegues ariepiglóticos): 50%.
- Glótica (afectación de las cuerdas vocales): 35%.
- Infraglótica (por debajo de las cuerdas vocales): 15%.

▪ Pueden aparecer metástasis en ganglios cervicales locales y metástasis a distancia en estadiosposteriores.

▪ Los síntomas incluyen ronquera y tos.

▪ La supervivencia a los 5 años con cirugía y radioterapia supera el 60%.

37. ¿Qué son los pólipos nasales?

Los pólipos son lesiones inflamatorias o neoplásicas que protruyen de la mucosa nasal hacia la luz del espacio aéreo. Los tipos más importantes son:

- **Pólipos inflamatorios:** son la forma más frecuente y se corresponden con la protrusión de partes edematosas de la mucosa nasal inflamada hacia la luz de la nariz. Es una complicación típica de la rinitis alérgica crónica o repetida o de las infecciones crónicas de los senos paranasales. En los niños menores de 10 años los pólipos nasales pueden ser típicos de la fibrosis quística.
- **Papiloma escamoso:** estos tumores epiteliales suelen ser benignos, pero pueden causar invasión local, sobre todo cuando se clasifican histológicamente como papilomas invertidos.
- **Angiofibroma juvenil:** estos tumores benignos están constituidos por vasos sanguíneos delgados en el seno de un estroma fibroblástico laxo. Los angiofibromas afectan a varones jóvenes y suelen sangrar si sufren traumatismos.

38. ¿Pueden aparecer linfomas en la nasofaringe?

El anillo de Waldeyer es origen frecuente de linfomas extraganglionares. La mayor parte de ellos son de tipo B y se suelen clasificar como linfomas de alto grado de células grandes. La enfermedad de Hodgkin no suele afectar al tejido linfoide nasofaríngeo.

39. .¿Pueden originarse tumores en el oído?

Los tumores se pueden originar en el oído externo, además del oído medio e interno. El oído externo está revestido de epitelio escamoso y los tumores que se originan en él se parecen a los originados a otros niveles de la piel. Las glándulas ceruminosas pueden originar adenomas o adenocarcinomas. El epitelio del saco endolinfático puede dar lugar a infrecuentes adenomas. Los tumores más frecuentes del oído interno son los schwannomas originados en el VIII par craneal.

Páginas en internet

1. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed
2. http://www-medlib.med.utah.edu/WebPath/webpath.html#MENU
3. http://www.uiowa.edu/oprm/AtlasHome.html

Bibliografía

1. Batsakis, J.G.; Suarez, P., Schneiderian papillomas and carcinomas: a review, *Adv Anat Pathol* **8** (2001) 53–64.
2. Berger, W.E.; Schonfeld, J.E., Nonallergic rhinitis in children, *Clin Allergy Immunol* **19** (2007) 197–207.
3. Bisno, A.L., Acute pharyngitis, *N Engl J Med* **344** (2001) 205–211.
4. Choong, N.; Vokes, E., Expanding role of the medical oncologist in the management of head and neck cancer, *CA Cancer J Clin* **58** (2008) 32–53.
5. Hamilos, D.L., Approach to the evaluation and medical management of chronic rhinosinusitis, *Clin Allergy Immunol* **20** (2007) 299–320.
6. Koufman, J.A.; Burke, A.J., The etiology and pathogenesis of laryngeal carcinoma, *Otolaryngol Clin North Am* **30** (1997) 1–15.
7. Kutok, J.L.; Wang, F., Spectrum of Epstein–Barr virus–associated diseases, *Annu Rev Pathol* **1** (2006) 375–404.
8. Rinia, A.B.; Kostamo, K.; Ebbens, F.A.; *et al.*, Nasal polyposis: a cellular-based approach to answering questions, *Allergy* **62** (2007) 348–358.

Capítulo 12. El Aparato Digestivo

Ivan Damjanov, MD, PhD and Anamarija Morović, MD

1. ¿Cuál es la estructura básica del aparato digestivo?

Todo el aparato digestivo muestra una estructura relativamente uniforme constituida por cuatro capas:

- Mucosa constituida por epitelio y que reviste la luz de la cavidad.
- Submucosa constituida por un tejido conjuntivo laxo, vasos sanguíneos y nervios.
- Capa muscular (muscular propia) constituida principalmente por células musculares lisas, responsables del movimiento peristáltico de estos órganos huecos.
- Adventicia o serosa, que forma la capa más externa. (En el esófago, la adventicia es una estructura de tejido conjuntivo que lo une a otros órganos torácicos. La superficie externa del estómago y de los intestinos delgado y grueso se cubre de serosa, una capa de peritoneo, que se continúa con el peritoneo que cubre otras regiones de la cavidad abdominal y otros órganos, como hígado y bazo.)

2. ¿Cuáles son las principales enfermedades del aparato digestivo?

- Trastornos del desarrollo.
- Enfermedades inflamatorias, en general relacionadas con infecciones, aunque también son frecuentes cuadros de origen desconocido (p. ej., enfermedad inflamatoria intestinal).
- Trastornos funcionales que afectan a la digestión, la absorción de los nutrientes o la motilidad intestinal.
- Trastornos circulatorios.
- Tumores.

3. Comente las posibles consecuencias de una alteración en el desarrollo del aparato digestivo.

▪ Atresia (ausencia de luz; el aparato digestivo normal es un tubo desarrollado a partir de cordones de células embrionarias. Las células que forman la parte central de estos cordones sufren apoptosis y se forma una luz. Si las células de localización central no experimentan esta apoptosis, la luz no se llega a formar y la región afectada del aparato digestivo queda atrésica, es decir, no se puede atravesar).

▪ Estenosis (estrechamiento).

▪ Diverticulosis (formación de protrusiones).

▪ Fístula (conexión entre la luz del aparato digestivo y otro sistema tubular, como la fístula traqueoesofágica).

Puntos Clave: Síntomas y Signos Más Importantes Relacionados Con El Aparato Digestivo ✓

1. Disfagia.
2. Vómitos.
3. Hematemesis.
4. Hematoquecia y melenas.
5. Cólico, diarrea y estreñimiento.

Esófago

4. ¿Cuáles son los principales signos y síntomas clínicos de las enfermedades esofágicas?

▪ **Disfagia:** dificultad para la deglución. Puede deberse a lesiones anatómicas (p. ej., estenosis, anillos o telas), cáncer o trastornos funcionales (p. ej., acalasia y parálisis).

▪ **Odinofagia:** dolor a la deglución. Se trata de un signo de lesiones esofágicas, como la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y de esofagitis infecciosas producidas por virus u hongos.

▪ **Pirosis:** una sensación de ardor por detrás del esternón. Se suele relacionar con la ERGE.

▪ **Regurgitación de ácido:** el reflujo del contenido gástrico hacia la boca es un signo de ERGE.

5. ¿Cuál es la malformación congénita más frecuente del esófago?

La atresia esofágica con fístula traqueoesofágica es la malformación congénita más frecuente. Se reconocen diversas variantes anatómicas. El alimento no puede llegar al estómago porque la luz esofágica termina en un fondo de saco ciego. Los alimentos que atraviesan la fístula llegan a la tráquea y producen atragantamiento y tos. Los síntomas aparecen poco tiempo después del parto y es precisa una corrección quirúrgica inmediata.

6. ¿Qué son los divertículos esofágicos?

Los divertículos son evaginaciones de la pared del esófago. Estas evaginaciones se clasifican según los siguientes criterios (fig. 12-1):

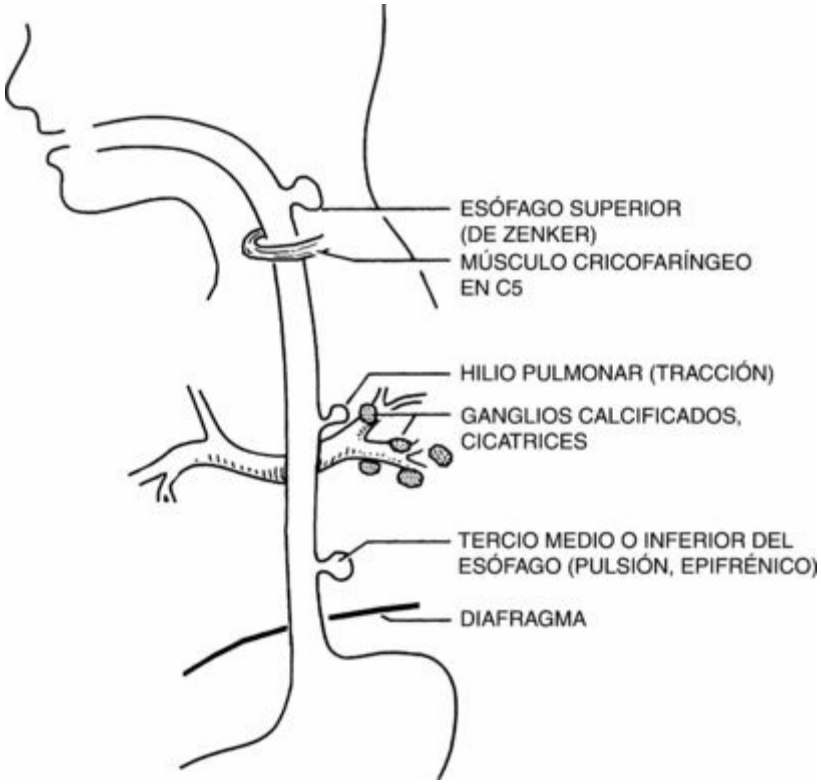


Figura 12-1. Divertículos esofágicos.
(De Stimac GK: *Introduction to Diagnostic Imaging*. Filadelfia, Saunders, 1992, pág. 213.)

- Estenosis:
  - Divertículos verdaderos (constituidos por las cuatro capas de la pared esofágica normal).
  - Seudodivertículos (sólo se evaginan la mucosa y la submucosa).
- Patogenia:
  - Divertículos por tracción (se tira desde fuera, como las adherencias fibrosas).
  - Divertículos por pulsión (se tira desde dentro, como en cuadros que cursan con aumento de la presión intraluminal).
- Localización:
  - Divertículos esofágicos superiores (llamados también divertículos por pulsión de Zenker).
  - Divertículos del tercio medio esofágico (divertículos por tracción secundarios a lesiones bronquiales o mediastínicas; p. ej., las cicatrices de los ganglios linfáticos en la tuberculosis).

• Divertículos epifrénicos (esofágicos inferiores) (divertículos por pulsión asociados a hernias diafragmáticas y ERGE).

7. Defina la acalasia.

La acalasia es un trastorno funcional caracterizado por la pérdida del peristaltismo esofágico normal con una relajación incompleta o anómala del esfínter esofágico inferior (EEI). El EEI se debería relajar durante la deglución, pero si no lo hace y sigue contraído, se comportará como una barrera para el alimento que debe entrar en el esófago. Se produce una dilatación secundaria del esófago aperistáltico proximal a la estenosis.

La causa de la acalasia primaria, que es una enfermedad poco frecuente (1:100.000), se desconoce. Sin embargo, los estudios histológicos muestran que el espasmo del EEI se asocia a una pérdida de células ganglionares del esófago inferior. Se reconocen casos de acalasia secundaria ligados a la enfermedad de Chagas, porque las células ganglionares infectadas por *Trypanosoma cruzi* se destruyen.

8. ¿Qué son los anillos y membranas esofágicas?

Las membranas son pliegues mucosos que estenosan la luz. La disfagia secundaria a estos pliegues en el esófago superior se puede asociar a glositis y anemia por deficiencia de hierro (síndrome de Plummer-Vinson). Se trata de una enfermedad frecuente en los países escandinavos, aunque rara en Estados Unidos.

El anillo de Schatzki es una banda fibrosa semicircular subepitelial en la pared del esófago que estenosa la luz de la unión gastroesofágica. Puede causar disfagia y se diagnostica con la esofagoscopia.

9. ¿Qué es una hernia de hiato?

La hernia de hiato es una protrusión del estómago por encima del diafragma a través de un hiato diafragmático ensanchado. Las hernias de hiato son bastante frecuentes. Se describen dos formas (fig. 12-2):

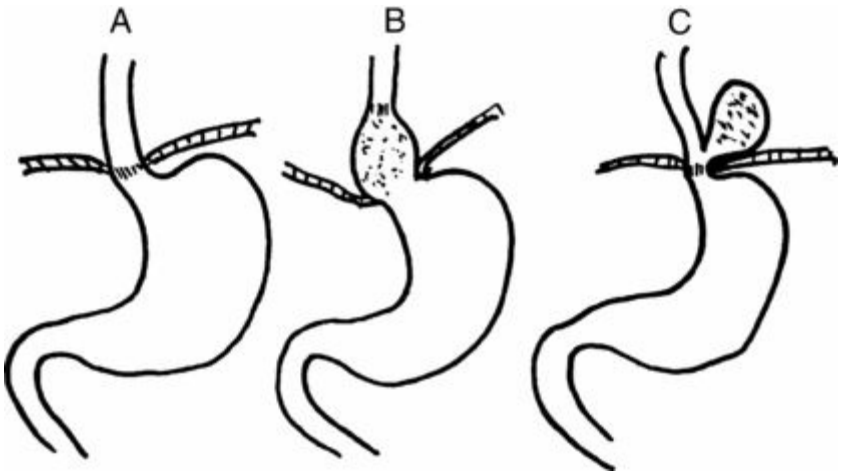


Figura 12-2. Hernias de hiato esofágicas. **A,** Esófago normal. **B,** Hernia por deslizamiento. **C,** Hernia paraesofágica.

- **Hernia por deslizamiento (90%):** la unión gastroesofágica es llevada hacia el tórax y aparece por encima del diafragma. En la mayoría de los casos es asintomática y se diagnostica de forma accidental durante las pruebas realizadas a un paciente por otro proceso. Puede asociarse a ERGE, pirosis y disfagia.
- **Hernia paraesofágica (10%):** la unión gastroesofágica se encuentra en su localización normal, pero una parte del estómago se enrolla lateral a ella y se introduce en el tórax. La mayor parte de los casos son asintomáticos, aunque la mucosa gástrica invaginada puede estrangularse por el diafragma.

10. ¿Qué es una hernia diafragmática congénita?

La hernia diafragmática congénita es una malformación congénita grave en la que el diafragma se desarrolla de forma defectuosa o incompleta. Los órganos abdominales se introducen o deslizan a través del defecto dentro de la cavidad torácica y comprimen el pulmón y el corazón. Este trastorno se suele asociar a otras malformaciones congénitas y suele resultar mortal. Los defectos diafragmáticos menores se pueden reparar de forma quirúrgica.

11. ¿Qué es la ERGE?

El reflujo del contenido gástrico hacia el esófago es un trastorno frecuente, que se asocia de forma típica a una insuficiencia del EEI. Debuta con odinofagia y disfagia e incluso puede producir hemorragias. El diagnóstico se sospecha por la clínica de presentación típica y se confirma con la esofagoscopia. Durante la endoscopia se puede realizar una biopsia esofágica para valorar la extensión de la inflamación o la ulceración y determinar si existe ya un esófago de Barrett (asociado o no a displasia).

12. Comente las causas de la ERGE.

La ERGE se desarrolla por un mal funcionamiento del EEI, que en condiciones normales impide la entrada del contenido gástrico al esófago. El reflujo se puede deber a:

- Aumento temporal de la presión intraabdominal (p. ej., tras comer en exceso o tomar bebidas con gas).
- Aumento de presión intraabdominal prolongado durante el embarazo o por obesidad.
- Relajación prolongada del EEI con contracción descoordinada por acción del alcohol, los alimentos grasos, el tabaco o los fármacos (p. ej., morfina o diazepam).
- Hernia de hiato.
- Esclerodermia (el tejido fibroso sustituye a las células musculares lisas y debilita el esfínter; el esófago está afectado en un 70% de los pacientes con esclerodermia).

13. Enumere las complicaciones más frecuentes de la ERGE.

Las complicaciones de la ERGE de larga evolución son:

- Esofagitis.
- Esófago de Barrett.
- Hemorragia esofágica (con melenas o hematemesis).
- Úlceras pépticas (se pueden desarrollar úlceras sobre una metaplasia gástrica o intestinal del esófago de Barrett).
- Estenosis esofágica (por las cicatrices que se producen durante la curación).
- Perforación esofágica (rara, suele venir precedida de ulceraciones).

14. ¿Cuál es la etiología de la esofagitis?

Se describen tres grupos de causas fundamentalmente:

- Esofagitis infecciosa.
- Esofagitis química (la forma más frecuente de esofagitis).
- Esofagitis como manifestación de otras enfermedades:
  - Enfermedades cutáneas (p. ej., pénfigo y eritema multiforme).
  - Enfermedad de Crohn del íleon y el colon.
  - Enfermedad injerto contra huésped (tras el trasplante de médula ósea).

15. ¿Cuáles son las causas de esofagitis infecciosa?

El esófago se reviste de epitelio escamoso, que es relativamente resistente frente a las infecciones. La mayor parte de las esofagitis suceden en pacientes con mala salud, con enfermedades sistémicas o que tienen una reducción de la respuesta inmunitaria. Una rotura de la barrera mucosa (p. ej., en la ERGE) puede permitir el desarrollo de una infección. Las infecciones más frecuentes son:

- **Infecciones fúngicas:***Candida albicans* y otros hongos pueden crecer en la superficie del epitelio escamoso, como sucede en la boca o la vagina.
- **Infecciones virales:** las infecciones por virus del herpes simple o citomegalovirus (CMV) afectan de forma típica a pacientes inmunodeprimidos.
- **Infecciones bacterianas:** las bacterias no atraviesan el epitelio escamoso intacto, pero pueden invadir la mucosa ulcerada lesionada por una ERGE. Las infecciones bacterianas suponen el 15-20% de todos los casos de esofagitis infecciosa.

16. ¿Cuáles son las formas más frecuentes de esofagitis química?

▪ **Ácido clorhídrico:** el HCl regurgitado del estómago es la causa más frecuente de esofagitis en la ERGE.

▪ **Ácidos fuertes o cal:** estas sustancias químicas producen una esofagitis erosiva. Algunos niños ingieren estas sustancias por accidente, mientras que los adultos pueden tomarlas de forma voluntaria para tratar de suicidarse.

▪ **Fármacos citotóxicos:** estos fármacos inhiben la proliferación del epitelio esofágico y evitan o retrasan la reparación de las pequeñas ulceraciones que se producen durante la ingesta. Estas ulceraciones son una vía de acceso para las bacterias.

Puntos Clave: Esófago ☑

1. Las enfermedades esofágicas más frecuentes son la esofagitis por reflujo y la hernia de hiato, que provocan una enfermedad por reflujo gastroesofágico.

2. Los carcinomas esofágicos son de dos tipos histológicos: 1) carcinoma epidermoide originado en el epitelio escamoso, que reviste en condiciones normales el esófago, y 2) adenocarcinomas, originados en el epitelio metaplásico glandular del esófago de Barrett.

17. ¿Qué es el esófago de Barrett?

El esófago de Barrett es un tipo de metaplasia esofágica. Es típica la afectación del segmento inferior del esófago y se considera debido con mayor frecuencia a una ERGE. Se puede reconocer mediante endoscopia y biopsia:

- **Endoscopia:** unas placas rojo-salmón sustituyen al revestimiento escamoso blanquecino normal del esófago.
- **Microscopia:** se observa un epitelio cilíndrico parecido al gástrico o intestinal en lugar del epitelio escamoso normal del esófago. El tejido conjuntivo subyacente suele mostrar signos de inflamación crónica.

18. ¿Qué significado tiene el esófago de Barrett?

El esófago de Barrett se asocia a diversos síntomas clínicos, sobre todo odinofagia. El esófago se puede ulcerar y sangrar. La complicación más importante del esófago de Barrett es el adenocarcinoma esofágico, que aparece en un número importante de casos (10%).

19. ¿Qué cambios patológicos preceden al adenocarcinoma en el esófago de Barrett?

El adenocarcinoma que se desarrolla sobre un esófago de Barrett típicamente se precede por una displasia reconocible por su histología. Los patólogos clasifican esta displasia como leve o grave. La displasia grave se debe vigilar clínicamente en todos los casos, y se recomienda la resección esofágica parcial en algunos de ellos porque este tipo de displasia muestra tendencia a evolucionar a adenocarcinoma infiltrante.

20. ¿Qué es el síndrome de Mallory-Weiss?

El síndrome de Mallory-Weiss se caracteriza por sangrado a partir de laceraciones esofágicas desarrolladas durante unas náuseas violentas. Se describe de forma típica en alcohólicos crónicos.

21. Enumere los datos más importantes sobre las varices esofágicas.

▪ Dilatación de las venas submucosas del esófago.

▪ Las venas dilatadas protruyen por debajo del epitelio esofágico y se pueden reconocer en la esofagoscopia.

▪ Una de sus causas es la hipertensión portal.

▪ La causa más frecuente es la cirrosis; la trombosis de la vena porta y el hepatocarcinoma son causas menos frecuentes.

▪ La rotura de las varices es una causa importante de hematemesis.

▪ La hematemesis se asocia a una mortalidad elevada.

22. ¿Qué frecuencia tiene el cáncer esofágico?

El cáncer esofágico no es frecuente en Estados Unidos, pero es una causa desproporcionadamente alta de muerte por cáncer. La incidencia de cáncer esofágico está aumentando en Estados Unidos:

- Supone un 6% de todos los tumores malignos digestivos (incidencia: 6:100.000 en Estados Unidos).
- Edad máxima, 50-60 años.
- Más frecuente en varones que en mujeres (4:1).
- Más frecuente en afroamericanos que en otros pacientes (4:1).
- Más frecuente en algunas regiones de Asia (p. ej., Irán y China) y África que en Estados Unidos o Europa.
- Mal pronóstico (supervivencia a los 5 años del 25%).

23. Enumere los factores de riesgo del cáncer esofágico.

▪ No se han encontrado factores ambientales que pudieran explicar la incidencia más elevada de carcinoma esofágico descrita en áreas de Asia o África (p. ej., tierra, té o alimentos).

▪ El tabaquismo es el principal factor de riesgo en Estados Unidos (aumento del riesgo: 10-20 veces).

▪ El consumo crónico de alcohol aumenta el riesgo 5 veces.

▪ El esófago de Barrett es un factor de riesgo claramente definido para el adenocarcinoma (10-20 veces).

▪ La enfermedad esofágica preexistente aumenta el riesgo, pero estas enfermedades (p. ej., acalasia) son infrecuentes.

24. ¿Qué región del esófago se ve afectada más por el carcinoma?

La mayor parte de los carcinomas esofágicos se desarrolla en el tercio medio o inferior del esófago. El tercio superior del esófago se ve afectado con menos frecuencia.

25. Describa las características macroscópicas del carcinoma esofágico.

El carcinoma esofágico de forma típica estenosa la luz del esófago o altera su peristaltismo, por lo que produce disfagia. En la exploración los tumores pueden presentarse como:

- Ulceración (más frecuente).
- Neoformación polipoide que protruye hacia la luz.
- Induración de la pared, con estrechamiento concéntrico o excéntrico de la luz.

Las células tumorales se diseminan de forma precoz por vía linfática hacia los órganos mediastínicos adyacentes. Las metástasis se localizan inicialmente en los ganglios locales.

26. ¿Cómo se clasifican los carcinomas esofágicos histológicamente?

▪ **Carcinoma epidermoide:** representa un 60% de todos los tumores esofágicos en Estados Unidos y el 90% en África y Asia.

▪ **Adenocarcinoma:** representa un 40% de todos los tumores esofágicos en Estados Unidos. Los adenocarcinomas se desarrollan sobre un esófago de Barrett y se localizan típicamente en el segmento inferior del esófago y la unión gastroesofágica.

Estómago

27. ¿Cuál es la malformación congénita más frecuente en el estómago?

La estenosis hipertrófica congénita del píloro afecta a 1 de cada 400-600 lactantes. La enfermedad muestra un patrón de herencia multifactorial, pero también se puede asociar a malformaciones congénitas de origen cromosómico (p. ej., síndrome de Turner). Es típico que comience con vómitos en escopetazo. Se debe a la hipertrofia del músculo liso de la porción pilórica del estómago, que se puede palpar a través de la pared abdominal. La incisión quirúrgica alivia el proceso y se realiza de forma habitual con excelentes resultados.

28. ¿Qué es una gastritis?

La gastritis es un proceso inflamatorio de la mucosa gástrica. Se trata de una enfermedad frecuente que existe en forma aguda o crónica. Morfológicamente, la gastritis aguda se inicia típicamente con erosiones poco profundas en la mucosa (gastritis erosiva). La gastritis crónica puede ser erosiva o no erosiva.

29. ¿Cuáles son las causas más frecuentes de gastritis aguda?

La gastritis erosiva aguda es una inflamación autolimitada de la mucosa gástrica. A nivel clínico cursa con ardor epigástrico, dolor, náuseas y vómitos. Pueden encontrarse cantidades variables de sangre en el vómito. A nivel anatomopatológico se caracteriza por erosiones mucosas poco profundas con sufusión de sangre rodeadas de células inflamatorias agudas. Estos cambios mucosos se pueden deber a:

- Aspirina y antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
- Alcohol.
- Ácidos y álcalis (p. ej., intento de suicidio).
- Estrés.
- Isquemia mucosa secundaria al shock (p. ej., quemaduras, traumatismos cerebrales y cirugía).
- Sepsis. (La forma más frecuente se debe a estreptococos, pero otras infecciones sistémicas también pueden afectar al estómago. La gastritis viral se describe en pacientes inmunodeprimidos.)

30. Comente por qué se desarrollan erosiones gástricas en la gastritis aguda.

Las erosiones pueden desarrollarse por efecto directo de una sustancia potencialmente tóxica (p. ej., alcohol), por la hipersecreción o difusión retrógrada de ácido clorhídrico, o por la rotura de los sistemas defensivos de la mucosa frente a la acción corrosiva de los jugos gástricos. Por ejemplo, la hipoperfusión de la mucosa gástrica en el shock determina que las células mucosas sean más susceptibles a la acción de la pepsina y el ácido clorhídrico. La aspirina y los AINE inhiben la síntesis local de prostaglandinas y debilitan el sistema defensivo de las mucosas.

Puntos Clave: Estómago ☑

1. La gastritis aguda se debe a irritantes y antiinflamatorios no esteroideos, mientras que la gastritis crónica se suele deber a *Helicobacter pylori*.
2. La úlcera péptica, una enfermedad multifactorial asociada a la infección por *H. pylori*, es la causa más frecuente de hematemesis.
3. El carcinoma gástrico es un adenocarcinoma que adopta varias formas, pero siempre se asocia a mal pronóstico.

31. ¿Qué son las úlceras de Cushing y Curling?

Estos epónimos se utilizan en las úlceras de estrés gástricas. Estas úlceras son más profundas que las erosiones y pueden alcanzar la muscular de la mucosa. Cushing (que era un famoso neurocirujano) dio su nombre a las úlceras asociadas a una lesión cerebral. Las úlceras de Curling se describen en pacientes quemados.

32. Describa las principales formas de gastritis crónica no erosiva.

La gastritis crónica no erosiva es una inflamación de la mucosa gástrica que puede deberse a mecanismos inmunológicos, infecciones o ingesta prolongada de fármacos, alcohol o tabaco. Se reconocen varias formas clinicopatológicas de gastritis crónica:

- Gastritis crónica de tipo A (gastritis autoinmunitaria).
- Gastritis crónica de tipo B (gastritis asociada a *Helicobacter pylori*).
- Gastritis hipertrófica (enfermedad de Menetrier; en esta forma infrecuente de gastritis, la mucosa gástrica presenta pliegues gigantes).
- Otras formas menos frecuentes de gastritis (p. ej., gastritis eosinófila, linfocitaria y granulomatosa; son formas raras y el diagnóstico se establece con el estudio histológico).

33. ¿Se pueden diferenciar las gastritis crónicas de tipo A y B en el estudio microscópico del material de la biopsia?

La gastritis de tipo A es una enfermedad autoinmunitaria, mientras que la de tipo B es una enfermedad infecciosa causada por *H. pylori*. En los estadios precoces de la enfermedad se pueden diferenciar la gastritis de tipo A y la de tipo B a nivel histológico, pero esto no siempre es posible en fases evolucionadas.

En las fases iniciales de la gastritis autoinmunitaria, la mucosa del cuerpo y el fondo está infiltrada por linfocitos y células plasmáticas. Las fases agudas de la infección por *H. pylori* se asocian a infiltrados neutrofílicos en las glándulas y la lámina propia. Es posible identificar *H. pylori* en las glándulas gástricas, sobre todo a nivel del antro pilórico. Conforme progresa la enfermedad, ambos tipos de gastritis crónica se asocian a:

- Atrofia de las glándulas gástricas.
- Metaplasia intestinal.
- Folículos linfoides en la mucosa atrófica.

En los estadios avanzados de la enfermedad resulta difícil identificar *H. pylori*, ya que no sobrevive en las glándulas intestinales metaplásicas. Resulta imposible distinguir de forma histopatológica las gastritis crónicas de tipo A y B en fases tardías de la enfermedad.

34. ¿Se pueden distinguir de forma clínica las gastritis crónicas de tipo A y B?

Como se ha comentado antes, el diagnóstico histológico de la gastritis crónica de tipo B se basa fundamentalmente en la identificación de *H. pylori* en las biopsias gástricas. Dado que las imágenes gastroscópicas son similares en ambos tipos de gastritis y que no siempre se consigue encontrar *H. pylori* en las fases evolucionadas de la enfermedad, se deben realizar otros estudios (p. ej., prueba de urea en el aliento o anticuerpos frente a *H. pylori*). Los aspectos más importantes para distinguir las gastritis de tipo A y de tipo B se recogen en la tabla 12-1.

TABLA 12-1 Aspectos fundamentales de las gastritis de tipos A y B

Características	**Gastritis de tipo A***	**Gastritis de tipo B**
Distribución de las lesiones	Fondo, difusas	Píloro y antro, focales
Secreción gástrica	Reducida	Normal, + o −
Anticuerpos frente a las células parietales	Sí	No
Otras enfermedades autoinmunitarias	Sí	No
Vitamina B_{12} (sérica)	Baja	Normal
Anemia perniciosa	+	−
Gastrina (sérica)	Aumentada	Normal
Anticuerpos frente a *Helicobacter pylori*	−	+
Incidencia	Menos frecuente	Más frecuente
Dependencia de la edad	Sí	Sí
Riesgo de cáncer	Aumentado	Aumentado

*La gastritis de tipo A se asocia a las cuatro A: enfermedad *a*utoinmunitaria, *a*nticuerpos frente a las células pilóricas, *a*nemia (perniciosa) y *a*clorhidria (reducción de la secreción de ácido clorhídrico).

35. ¿Qué forma de gastritis crónica se asocia a un riesgo más alto de cáncer?

La gastritis de tipo A se asocia a un riesgo relativamente más alto de adenocarcinoma gástrico. Sin embargo, la gastritis de tipo B es mucho más prevalente, de forma que se considera que es la causa de muchos más tumores malignos que la gastritis de tipo A. En este contexto, hay que recordar que la Organización Mundial de la Salud ha considerado a *H. pylori* un carcinógeno humano potencial. Los datos epidemiológicos relacionan a *H. pylori* con una mayor incidencia de adenocarcinoma y linfoma gástrico en muchas regiones del planeta, sobre todo la parte sur de Europa, Sudamérica y Asia.

36. Explique cuál es la patogenia de la úlcera péptica.

La patogenia de las úlceras pépticas no se comprende bien. Sin embargo, se acepta en general que las ulceraciones mucosas se producen por un mecanismo químico y que se desarrollan por acción de HCl y pepsina sobre una mucosa gástrica o duodenal «debilitada» o «susceptible». Como el ácido gástrico de los pacientes ulceroso no contiene una cantidad exagerada de HCl o pepsina, se plantea que las glándulas se lesionan por la difusión retrógrada de hidrogeniones.

37. ¿Qué factores influyen en la aparición de las úlceras pépticas?

La úlcera péptica es un proceso multicausal y varios factores contribuyen a su patogenia:

▪ **Infección:** se encuentra *H. pylori* en un 90% de los pacientes con úlcera duodenal y en el 65% de los que tienen úlceras gástricas. *H. pylori* secreta ureasa, proteasa y fosfolipasas, que pueden provocar lesiones mucosas y sirven para «romper la barrera», lo que facilita las lesiones químicas de las células mucosas. La erradicación de las infecciones por *H. pylori* contribuye a la cicatrización de las úlceras pépticas.

▪ **Factores neuroendocrinos:** la secreción de jugos gástricos se somete a un control neuroendocrino, que se pierde en los pacientes con úlceras pépticas. El estrés, la tensión nerviosa (personalidad de tipo A) y los trastornos endocrinos se han relacionado con la patogenia de las úlceras pépticas, pero se ignora la importancia exacta de estas agresiones. Por ejemplo, la hipersecreción de hormonas, como corticoides o gastrina, se asocia a las úlceras pépticas en los síndromes de hipersecreción hormonal, como los síndromes de Cushing y Zollinger-Ellison, respectivamente. Sin embargo, no existen pruebas definitivas de que estas hormonas influyan en la patogenia de las úlceras pépticas solitarias «corrientes». La vagotomía (resección del nervio vago) se emplea como tratamiento de las úlceras persistentes complicadas resistentes a otros tipos de tratamientos.

▪ **Factores mucosos locales:** los fármacos, como los AINE, reducen la secreción de prostaglandinas y lesionan la barrera mucosa. El alcohol, las comidas especiadas y las sustancias que inducen la secreción de ácido pueden influir en la patogenia. El tratamiento antiácido y la supresión del ácido gástrico con bloqueantes de la histamina-2 inducen la curación de las úlceras. No existen pruebas de que la modificación de la dieta ayude a tratar la úlcera péptica.

38. ¿Dónde se localizan las úlceras pépticas con más frecuencia?

▪ Un 98% de todas las úlceras pépticas se localizan en el duodeno y el estómago.

▪ Las úlceras duodenales son más frecuentes que las gástricas (4:1) y se localizan en la zona proximal justo distal al píloro.

▪ Las úlceras gástricas se localizan en la curvatura menor, sobre todo en la unión entre el cuerpo y el antro pilórico.

▪ La mayor parte de las úlceras son solitarias.

▪ Aproximadamente en un 20% de los casos las úlceras son múltiples y se ven afectados tanto el duodeno como el estómago.

▪ Localizaciones poco frecuentes de las úlceras son el esófago, el intestino delgado y los divertículos de Meckel.

▪ Las úlceras pépticas de localizaciones poco frecuentes, las úlceras múltiples y las úlceras que no responden al tratamiento habitual se asocian a tumores secretores de gastrina (síndrome de Zollinger-Ellison).

39. Describa los cambios macroscópicos de las úlceras pépticas.

▪ En la exploración macroscópica o en la gastroscopia las úlceras pépticas se reconocen como defectos redondeados u ovales bien delimitados en la mucosa.

▪ La mayoría de las úlceras son pequeñas (1 o 2 cm de diámetro); son raras las mayores de 4 cm.

▪ La base es lisa (por acción del HCl y la pepsina, que la mantienen «limpia»), pero puede estar recubierta de sangre.

▪ Los márgenes son netos, pero alrededor de las lesiones de larga evolución la mucosa adyacente puede mostrar cierta retracción secundaria a la fibrosis.

40. Describa las capas histológicas que se encuentran en una úlcera péptica crónica clásica.

Histológicamente se reconocen las cuatro capas (de arriba abajo; fig. 12-3):

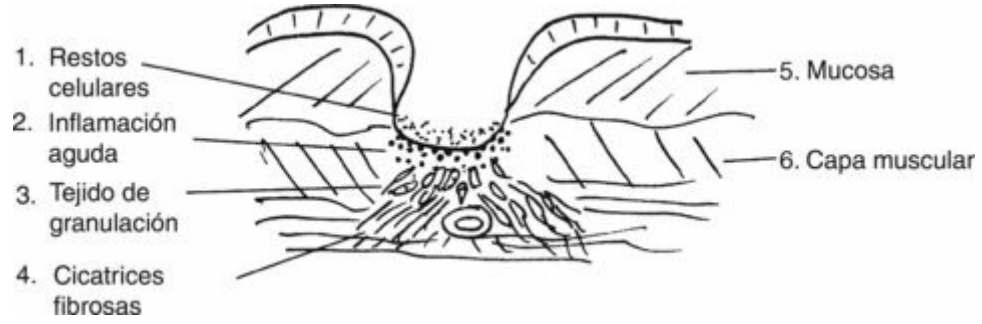


Figura 12-3. Histología de la úlcera péptica crónica. El defecto de la mucosa se extiende hasta alcanzar la capa muscular. El suelo de la úlcera está constituido por restos amorfos. Por debajo de estos restos se reconoce una zona de inflamación aguda, que se confunde con una capa de tejido de granulación. Este tejido de granulación se transforma de forma gradual en una cicatriz fibrosa. Se produce sangrado cuando la úlcera erosiona las paredes de las arterias de pequeño calibre en la capa muscular.

- Zona superficial de necrosis constituida por restos amorfos.
- Exudado inflamatorio agudo rico en neutrófilos.
- Tejido de granulación rico en vasos y macrófagos.
- Cicatriz en la parte basal (si la úlcera alcanza la capa muscular, puede erosionar los vasos y producir una hemorragia).

41. ¿Cuáles son las complicaciones más frecuentes de las úlceras pépticas?

- **Hemorragia:** es la complicación más frecuente. Se pueden encontrar hemorragias menores con melenas y anemia por deficiencia de hierro. Las hemorragias son graves en el 10-20% de los pacientes y pueden provocar una hematemesis.
- **Perforación:** se describe en un 10% de los pacientes y se asocia de forma típica a peritonitis e íleo paralítico. Puede identificarse aire por debajo del diafragma en la radiografía.
- **Estenosis:** puede producir una estenosis u obstrucción duodenal o de la salida gástrica por la fibrosis que aparece alrededor de las úlceras en un 5% de los pacientes.
- **Penetración:** incluye la extensión del tejido de granulación hacia el páncreas, que es una complicación típica de las úlceras de la pared posterior del duodeno. Se asocia a dolor sordo y elevación de la amilasa sérica.

Véase la figura 12-4.

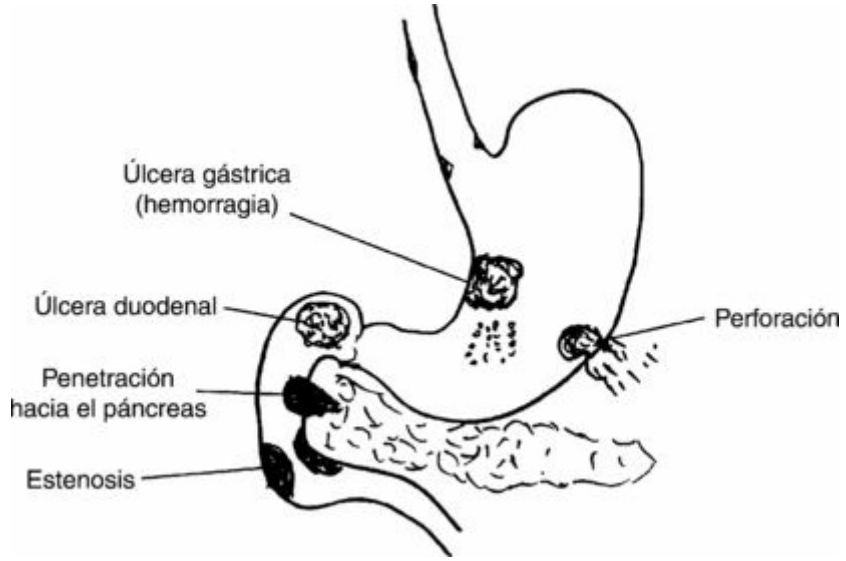


Figura 12-4. Úlceras pépticas gástricas y duodenales. Las úlceras gástricas se localizan sobre todo en la curvatura menor, mientras que las úlceras duodenales se encuentran situadas sobre todo en la parte proximal del duodeno, cerca del píloro. Las complicaciones incluyen hemorragia, perforación (que culmina en una peritonitis), penetración hacia el páncreas y estenosis u obstrucción de la luz.

42. Enumere los tumores malignos gástricos más frecuentes.

- Adenocarcinoma (95%).
- Linfoma (3%).
- Carcinoides y carcinomas neuroendocrinos (1%).
- Tumores del estroma digestivo (tumores digestivos del estroma [GIST, *gastrointestinal stromal tumors*] y leiomiomas [1%]).

43. Enumere los datos fundamentales sobre el carcinoma gástrico.

▪ Epidemiología: se trata del tercer tumor digestivo maligno más frecuente en Estados Unidos y causa el 2-3% de todas las muertes por cáncer.

▪ La elevada incidencia de cáncer gástrico en países marítimos (Japón, Islandia y Chile) puede guardar relación con el consumo abundante de pescado ahumado que contiene nitrosaminas.

▪ Su incidencia ha disminuido en Estados Unidos durante los últimos 80 años (de 38:100.000 a 7:100.000).

▪ Afecta a personas ancianas; el 75% de los enfermos supera los 50 años.

▪ Histológicamente corresponde a un adenocarcinoma.

▪ El pronóstico es malo en la mayor parte de los casos, con una supervivencia a los 5 años del 20%.

44. ¿Qué enfermedades predisponen a sufrir un cáncer gástrico?

▪ Infección por *H. pylori* (la Organización Mundial de la Salud ha considerado a esta bacteria un carcinógeno de grado I).

▪ Gastritis crónica atrófica con metaplasia intestinal.

▪ Estados posgastrectomía (el 3% de los pacientes sometidos a gastrectomía desarrolla cáncer en un período de 20 años).

▪ Pólipos adenomatosos gástricos (estos tumores infrecuentes se pueden malignizar. Los tumores >2 cm pueden originar un adenocarcinoma en el 50% de los casos).

45. ¿Qué aspecto macroscópico tiene el carcinoma gástrico?

▪ **Lesiones planas mucosas:** el carcinoma intramucoso precoz puede dar lugar a placas mucosas o pérdida de los pliegues gástricos. Estos carcinomas precoces no suelen ser visibles en el estudio macroscópico o en la endoscopia. Los médicos japoneses han sido pioneros en el diagnóstico precoz de estos tumores, que se han descubierto mediante la realización de pruebas de detección selectiva de endoscopia y estudio citológico de cepillados gástricos anuales en pacientes de alto riesgo. El carcinoma intramucoso precoz tiene un buen pronóstico.

▪ **Tumores exofíticos:** estos tumores protruyen hacia la luz del estómago y se suelen describir como polipoides o fungosos (parecidos a una coliflor).

▪ **Tumores ulcerativos:** estos tumores se deben distinguir de las úlceras pépticas benignas. Estas úlceras benignas tienen márgenes regulares netos, a diferencia del cáncer ulcerado, que presenta márgenes irregulares que no se distinguen con facilidad de la mucosa normal. Los carcinomas gástricos ulcerados suelen tener márgenes sobreelevados y se describen como crateriformes.

▪ **Tumores infiltrantes difusos:** los tumores que infiltran todas las capas de la pared gástrica determinan que el estómago tenga aspecto de «bota de cuero» y se denominan linitis plástica. Histológicamente estos tumores suelen incluir células neoplásicas en anillo de sello rellenas de moco.

Véase la figura 12-5.

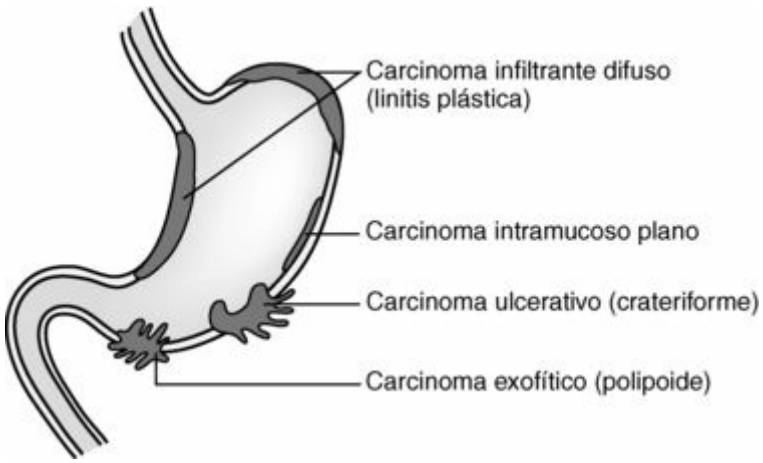


Figura 12-5. Carcinoma gástrico.

46. ¿Dónde metastatizan los carcinomas gástricos?

- Metastatizan en los ganglios linfáticos locales.
- Pueden causar metástasis en el ganglio de Virchow. Éste es un ganglio linfático a nivel supraclavicular izquierdo que filtra la linfa del conducto torácico antes de que entre en las venas sistémicas.
- Es posible que se afecten al hígado y el pulmón en las metástasis hematógenas.

47. ¿Qué importancia tiene el linfoma gástrico?

El aparato digestivo es la localización más frecuente de linfomas extraganglionares y el estómago se ve afectado en el 60% de los casos. Igual que sucede con otros linfomas digestivos, los linfomas gástricos pueden ser primarios (es decir, linfoma gástrico aislado sin afectación de ganglios ni medular) o secundarios a la diseminación de un linfoma de otros órganos linfoides.

48. ¿Qué es un GIST?

GIST es un acrónimo para las siglas en inglés de tumor del estroma digestivo *(gastrointestinal stromal tumor)*. Estos tumores se originan en las células madre estromales, que son precursoras de las células musculares lisas o de los fibroblastos digestivos. Si un tumor estromal muestra signos histológicos de diferenciación muscular lisa se llama leiomioma o leiomiosarcoma. Si las células conservan el fenotipo de células estromales indiferenciadas, el tumor se llama GIST. Puede ser benigno o maligno. Los GIST benignos son pequeños (2-5 cm) y contienen pocas células en división. Los GIST malignos son sarcomas de células fusiformes que miden más de 6 cm y que muestran los signos habituales de malignidad (necrosis, hemorragia, elevada actividad mitótica y anaplasia).

Los Intestinos

49. Enumere las malformaciones congénitas más frecuentes de los intestinos.

Las malformaciones congénitas que afectan a los intestinos pueden ser infrecuentes o relativamente poco importantes:

- Al **divertículo de Meckel** se le denomina el apéndice «izquierdo». Se corresponde con los restos del conducto onfalomesentérico (vitelino), y se presenta como una evaginación del íleon. Se debe recordar que:
  - Afecta al 2% de las personas normales.
  - Se encuentra a 80-90 cm de la unión ileocólica.
  - Un 2% produce síntomas y se parece a una apendicitis o vólvulo.
  - Es el origen del 2% de las úlceras ectópicas.
- La **enfermedad de Hirschsprung** se denomina también megacolon congénito o megacolon agangliónico congénito:
  - La incidencia es 1 de cada 5.000 lactantes.
  - Los varones se encuentran afectados con más frecuencia (proporción varón:mujer de 4:1).
  - La herencia multifactorial se sugiere por una incidencia más elevada en algunas familias.
  - La dilatación del colon se produce proximal al segmento aganglionar del recto.
  - El defecto de la inervación se debe a un fallo en la migración de los precursores de las células ganglionares intestinales. Estas células se desarrollan a partir de la cresta neural y migran hacia el intestino fetal. Normalmente estas células pueblan todo el colon, pero cuando no llegan a la parte terminal del recto este segmento sigue siendo aganglionar.
  - El diagnóstico se establece con la clínica (estreñimiento crónico en un niño pequeño), pero se debe confirmar mediante una biopsia en la cual se demostrará la ausencia típica de las células ganglionares.
  - Se debe resecar la parte del intestino que no contiene células ganglionares.

50. ¿Cuáles son las posibles causas de obstrucción intestinal?

Las obstrucciones intestinales son de tres tipos (fig. 12-6):

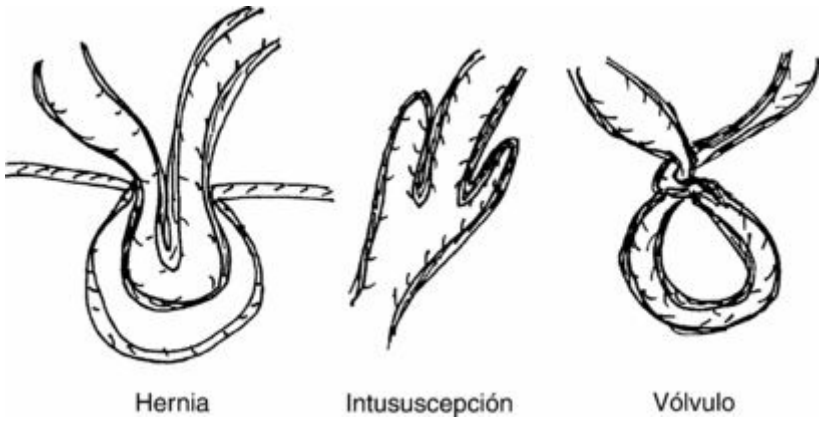


Figura 12-6. Tres formas de obstrucción intestinal: hernia (un asa de intestino que protruye hacia el saco herniario a través de un defecto en la pared abdominal), intususcepción (un asa de intestino que se invagina dentro de otra asa distal a ella) y vólvulo (rotación de un asa intestinal alrededor de su mesenterio).

- Causas intraluminales:
  - Tumores (sobre todo carcinomas del intestino grueso).
  - Cuerpos extraños.
  - Intususcepción de las asas intestinales (invaginación de un asa dentro de otra).
- Causas intramurales:
  - Inflamación crónica con fibrosis.
  - Hematomas.
  - Complicaciones de la cirugía.
- Causas extraintestinales:
  - Hernia.
  - Adherencias.
  - Vólvulo (rotación de las asas intestinales a nivel del mesenterio).
  - Metástasis en la serosa o el mesenterio.

51. ¿Cómo se desarrolla una intususcepción?

La intususcepción se desarrolla sobre todo en dos situaciones:

▪ **En niños pequeños con un peristaltismo muy activo:** en estos niños, un asa de intestino delgado se invagina dentro de otra, como el dedo de un guante invertido. Se dice que esta asa se «pliega como un telescopio dentro de otra asa» (porque las asas recuerdan a los telescopios de los navegantes antiguos) y el asa que sufre la intususcepción se estrangula por la que la rodea. El asa interna puede quedar necrótica, salvo que se resuelva la invaginación de forma quirúrgica (o espontánea, como sucede en algunos casos).

▪ **En presencia de tumores:** los tumores pediculados pequeños movilizados por el peristaltismo pueden traccionar hacia delante del asa a la cual se insertan y favorecer la intususcepción.

Puntos Clave: Intestinos ☑

1. La enfermedad intestinal puede causar obstrucción, diarrea, malabsorción y hemorragia.
2. La diarrea puede clasificarse como osmótica, secretora, exudativa, malabsortiva o mixta.
3. Los síndromes de malabsorción caracterizados por esteatorrea se pueden deber a enfermedades del intestino delgado, como la enfermedad celíaca, la enfermedad de Whipple o la deficiencia de lactasa.
4. La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa comparten algunos rasgos, pero también muestran diferencias que permiten a los médicos distinguir estos dos tipos de enfermedad inflamatoria intestinal.
5. Los pólipos colónicos, que pueden ser inflamatorios o neoplásicos, y el carcinoma de colon son importantes causas de hemorragia oculta y hematoquecia.

52. ¿Dónde se localizan con mayor frecuencia los vólvulos?

El vólvulo es una rotación de un asa móvil de intestino alrededor de la raíz de su propio mesenterio. Se suele localizar en el colon sigmoide, aunque también se describe en el intestino delgado.

53. ¿Qué es un íleo paralítico?

El íleo paralítico (adinámico) es una ausencia de peristaltismo intestinal asociada a estasis del contenido intestinal. Las causas más frecuentes son:

- Cirugía abdominal (en general produce un íleo transitorio, que no dura más de 2 o 3 días).
- Peritonitis (bacteriana o química, como en la pancreatitis aguda).
- Shock y colapso vascular.

54. ¿Qué es la diarrea?

La diarrea es un aumento de la frecuencia o el volumen de las deposiciones (>250 g diarios). Se puede clasificar como aguda o crónica. Desde una perspectiva etiológica/patogénica, la diarrea se puede clasificar como:

- Osmótica (por disminución del tiempo de absorción).
- Secretora.
- Mixta.
- Exudativa.

55. Explique la patogenia de la diarrea osmótica.

Se debe a la presencia de sustancias osmóticas no reabsorbibles en la luz intestinal. Estas sustancias (p. ej., manitol o sorbitol en pacientes que mascan grandes cantidades de chicle sin azúcar o sulfato de magnesio de las sales Epsom) estimulan la entrada por ósmosis de agua y electrólitos hacia la luz intestinal. La diarrea osmótica se detiene por sí misma en cuanto el paciente deja de tomar la sustancia que la produjo.

El mejor ejemplo de diarrea osmótica por enfermedad endógena es la diarrea causada por la leche en pacientes con una deficiencia de lactasa de origen genético. Estas personas no pueden absorber la lactosa y sufren diarrea tras ingerir queso o beber leche. La lactosa presente en los productos lácteos no se puede absorber y queda en el intestino, donde se comporta como un estímulo osmótico.

56. ¿Qué es la diarrea secretora?

En este tipo de diarrea, las células intestinales secretan más agua que la que consiguen absorber. Este tipo de diarrea se puede deber a:

- **Toxina colérica:** *Vibrio cholerae* ingerida por vía oral se queda dentro del intestino y no invade la mucosa intestinal. Secreta una toxina que activa una bomba de agua dependiente de adenil ciclasa formadora de adenosina cíclica 3',5' monofosfato (AMPc) en la membrana celular. Las células intestinales secretan hacia la luz cloruro acompañado de agua y se produce una diarrea acuosa. Se secretan toxinas parecidas por cepas enterotoxigénicas de *Escherichia coli* y *Salmonella* spp.
- **Toxina de *E. coli:*** la toxina termoestable de *E. coli* estimula la entrada de agua por mecanismos que no dependen de AMPc.
- **Virus enteropatógenos:** los rotavirus y el virus Norwalk son responsables de la mayor parte de las infecciones a este nivel.
- **Polipéptidos vasoactivos:** el polipéptido intestinal vasoactivo (VIP), la serotonina y otros polipéptidos secretados por los tumores neuroendocrinos (carcinoides y tumores de los islotes pancreáticos) estimulan la entrada de agua por mecanismos complejos. Estas sustancias explican la diarrea del síndrome carcinoide y el llamado cólera pancreático de los pacientes con un VIPoma pancreático.

57. ¿Cómo se produce la diarrea exudativa?

La diarrea exudativa aparece durante la evolución de enfermedades que rompen las capas del intestino o causan daños en la mucosa:

- Infecciones del intestino delgado y grueso (p. ej., *E. coli, Clostridium difficile* y especies de *Shigella*).
- Enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn).
- Tumores (p. ej., linfoma y carcinoma).

58. Enumere las causas infecciosas de diarrea más importantes.

Véase la tabla 12-2.

TABLA 12-2 Principales causas infecciosas de diarrea

Virus	Bacterias	Toxinas bacterianas ingeridas	Protozoos
Rotavirus Virus Norwalk Citomegalovirus	*Escherichia coli* *Campylobacter jejuni* *Vibrio cholerae* *Clostridium difficile* *Shigella* spp. *Salmonella* spp. *Yersinia jejuni*	*Staphylococcus aureus* *Bacillus cereus* *E. coli*	*Giardia* spp. *Entamoeba* spp.

59. Explique las diferencias entre diarrea inflamatoria y no inflamatoria.

La diarrea no inflamatoria se asocia típicamente a enfermedad del intestino delgado. Se caracteriza por:

- Diarrea acuosa de comienzo súbito.
- Náuseas y vómitos, dolores cólicos abdominales y dolor abdominal alto sugestivos de enteritis del intestino delgado.
- Excrementos abundantes pero que no contienen células inflamatorias ni sangre.

La intoxicación alimentaria y la diarrea del viajero cursan así. Otro ejemplo es la epidemia de cólera.

La diarrea inflamatoria muestra las siguientes características:

- Diarrea sanguinolenta con pus y restos de tejido necrótico (disentería).
- Leucocitos y hematíes (que se identifican con facilidad en las heces estudiadas al microscopio).
- Un volumen menor de excrementos que contiene más elementos formes que la diarrea no inflamatoria acuosa (las heces se asocian a tenesmo, dolor en el cuadrante inferior izquierdo y urgencia, lo que sugiere una enfermedad del intestino grueso).

60. ¿Qué es la fiebre entérica?

La fiebre entérica es un tipo de diarrea de duración prolongada y asociada a signos de enfermedad sistémica, como fiebre elevada, exantema y síntomas respiratorios o neurológicos. Las causas más frecuentes son *Salmonella typhimurium* y *Salmonella paratyphi*.

61. Defina el síndrome de malabsorción.

El síndrome de malabsorción se caracteriza por una alteración de la absorción intestinal de los nutrientes y otras sustancias del intestino. Las secuelas incluyen deficiencias nutricionales (p. ej., deficiencias de grasas, proteínas o vitaminas), pérdida de peso, retraso del crecimiento en niños y diarrea osmótica, que se suele asociar a esteatorrea (presencia de grasa en las heces).

Las tres causas más importantes de malabsorción son:

- **Mala digestión:** la fase intraluminal de la digestión se puede alterar por una deficiencia de:
  - Jugos gástricos (es decir, estados posgastrectomía).
  - Jugos pancreáticos (es decir, pancreatitis crónicas).
  - Sales biliares (es decir, obstrucción biliar; una falta de conjugación excesiva de las sales biliares por sobrecrecimiento bacteriano [p. ej., en las asas ciegas creadas de forma quirúrgica] tiene el mismo efecto).
- **Enfermedad intrínseca del intestino:** la absorción de los nutrientes se puede bloquear en la superficie de los enterocitos en la mucosa. Las enfermedades que destruyen la mucosa producen también malabsorción. Los mejores ejemplos son:
  - Abetalipoproteinemia (deficiencia genética de una enzima en los enterocitos).
  - Enfermedad celíaca.
  - Enfermedad de Whipple.
  - Enfermedad de Crohn.
- **Obstrucción linfática:** procesos que bloquean la entrada de nutrientes absorbidos en los que se incluyen:
  - Linfoma intestinal.
  - Esclerodermia.

62. ¿Cuáles son los hallazgos clínicos y de laboratorio en el síndrome de malabsorción?

Véase la tabla 12-3.

TABLA 12-3 Hallazgos clínicos y de laboratorio en la malabsorción

Hallazgo de laboratorio (deficiencia)	Hallazgo clínico
Proteínas	Retraso del crecimiento, atrofia muscular, edema
Hierro	Anemia microcítica e hipocrómica
Ácido fólico/vitamina B_{12}	Anemia megaloblástica macrocítica
Vitamina A	Ceguera nocturna, queratomalacia
Vitamina D	Osteomalacia
Vitamina K	Tendencia a las hemorragias
Calcio	Tetania, parestesias, hiperparatiroidismo secundario

63. ¿Qué es la enfermedad celíaca?

La enfermedad celíaca (llamada también esprúe celíaco o no tropical) es una enteropatía sensible al gluten que cursa con un síndrome de malabsorción. No se conoce la patogenia exacta de esta enfermedad. Los datos fundamentales sobre la enfermedad celíaca incluyen:

- La enfermedad presenta una base genética:
  - Se describe una tendencia familiar: el 15% de los familiares de primer grado puede estar afectado.
  - Se identifica HLA-B6 en un 80% de los pacientes afectados.
  - Se encuentra un trastorno intestinal parecido en hermanos no afectados.
- La sensibilidad al gluten influye en la patogenia:
  - Un 90% de los pacientes tiene anticuerpos frente a la gliadina.
  - La dieta sin gluten alivia los síntomas.
- El sistema inmunitario está implicado y puede tener importancia patogénica:
  - Es frecuente la asociación con la dermatitis herpetiforme mediada por inmunoglobulina A.
  - Autoanticuerpos: para su detección se emplean los anticuerpos frente al endomisio (90%); es frecuente encontrar anticuerpos frente a la transglutaminasa tisular.
  - El linfoma intestinal es una complicación tardía que aparee en el 10% de los pacientes.
- La biopsia intestinal es fundamental para el diagnóstico y muestra cambios típicos en la mucosa, que se pueden revertir con una dieta exenta de gluten.
- La curva de edad tiene dos picos máximos. Los síntomas suelen aparecer en la infancia y luego desaparecen, para volver a aparecer en las décadas quinta y sexta de la vida.

64. Enumere las características patológicas típicas de la enfermedad celíaca.

Los cambios anatomopatológicos encontrados en la biopsia de la mucosa de intestino delgado incluyen (fig. 12-7):

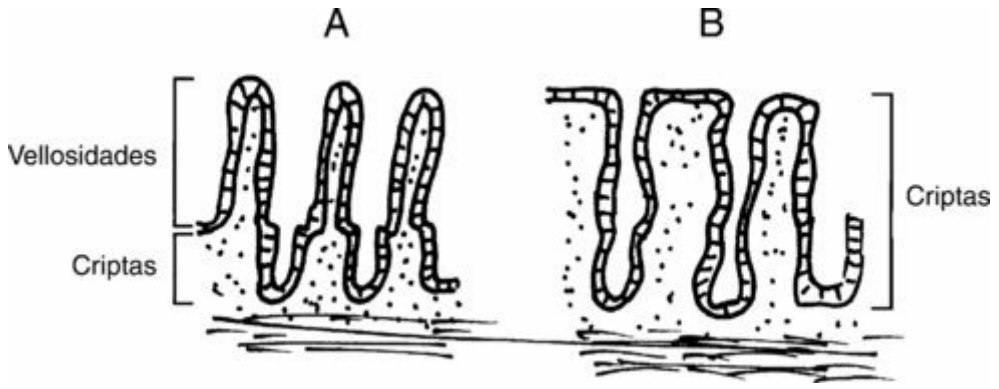


Figura 12-7. Histología de la enfermedad celíaca. **A,** Intestino delgado normal: las vellosidades son delgadas y mucho más largas que las criptas. **B,** Enfermedad celíaca: las vellosidades se han perdido casi por completo y las criptas parecen alargadas.

- Acortamiento o atrofia subtotal de las vellosidades.
- Elongación de las criptas que contienen enterocitos en proliferación.
- Aumento de linfocitos y células plasmáticas en la lámina propia con invasión de las criptas.

65. Enumere las principales características clínicas de la enfermedad celíaca.

Las características clínicas incluyen:

- Diarrea o esteatorrea.
- Pérdida de peso o retraso del crecimiento en niños.
- Deficiencia de vitaminas liposolubles (A, D, E y K).
- Anemia por deficiencia de hierro.
- Alteraciones en la prueba de absorción de la d-xilosa.
- Buena respuesta a la dieta sin gluten.

66. ¿Qué es el esprúe tropical?

El esprúe tropical es una enfermedad infecciosa que cursa con síndrome de malabsorción. Puede parecerse al esprúe de la celiaquía, pero con frecuencia la clínica está dominada por la deficiencia de ácido fólico y la anemia megaloblástica. Los síntomas se producen típicamente tras una visita a los trópicos (p. ej., islas del Caribe, América del Sur y sudeste asiático). La biopsia intestinal muestra una atrofia parcial de las vellosidades. El esprúe tropical responde bien a las tetraciclinas.

67. Defina enfermedad de Whipple.

La enfermedad de Whipple es un trastorno sistémico causado por la bacteria *Tropheryma whippelii*. Suele afectar a varones de 30-60 años. Casi siempre cursa con diarrea crónica y se puede asociar también a dolor abdominal, derrames pleurales, artralgias, pigmentación de la piel y anemia. El diagnóstico se establece en la biopsia de intestino delgado, que muestra la acumulación típica de bacterias que contienen macrófagos espumosos en la lámina propia. Puede encontrarse hiperplasia ganglionar y síntomas cerebrales y cardíacos en la forma diseminada.

68. ¿Qué es la deficiencia de lactasa?

La lactasa es una enzima de la membrana apical de las vellosidades intestinales, que puede faltar en algunos pacientes por deficiencia congénita. A partir de la pubertad es más frecuente que falte por una causa adquirida. La mayor parte de los adultos presenta cierto grado de deficiencia de lactasa adquirida, que llega al 75% entre los afroamericanos y al 100% en los chinos. La intolerancia de los productos lácteos se asocia a diarrea osmótica y malabsorción. El diagnóstico se sospecha ante la aparición típica de diarrea tras la ingesta de leche o queso y se confirma con una prueba de tolerancia a la lactosa.

69. ¿Cuál es la patogenia de la apendicitis?

▪ La apendicitis es una infección bacteriana aguda del apéndice, que se precipita por la obstrucción de la luz. Entre las causas de esta obstrucción destacan:

- Fecalitos y material fecal condensado.
- Hiperplasia del tejido linfoide submucoso durante las infecciones virales.
- Oxiuros, carcinoide y bario de estudios radiológicos (entre otras causas menos frecuentes).

▪ La inflamación produce úlceras mucosas, que permiten la entrada de bacterias a través de la pared apendicular hasta la superficie peritoneal.

▪ Inflamación transmural o rotura del apéndice por una inflamación necrosante, que se asocia al paso de pus a la cavidad peritoneal.

▪ Formación de una cápsula alrededor del absceso periapendicular, que limita la extensión posterior de la infección.

▪ La infección se puede diseminar y provocar una peritonitis difusa (rara en este momento).

70. Comente cómo es la presentación clínica de la apendicitis.

Los síntomas son típicos en la mayor parte de los casos. Se produce un cuadro atípico cuando el apéndice se encuentra en posición retroperitoneal o intrapélvica. Los niños pequeños y los ancianos pueden mostrar signos menos típicos de enfermedad. En la forma clásica la apendicitis cursa de la siguiente forma:

- **Dolor:** más intenso en el cuadrante inferior derecho, aunque puede ser periumbilical e incluso epigástrico, según la extensión de la inflamación.
- **Hipersensibilidad de rebote:** se induce de forma típica apretando la pared abdominal en el punto de McBurney.
- **Síntomas sistémicos:** se asocian a fiebre, náuseas y vómitos.
- **Hallazgos de laboratorio:** incluyen leucocitosis (10.000-20.000/ml).
- **Masa en el cuadrante inferior derecho:** esta masa se puede palpar tras la rotura del apéndice con formación de un absceso periapendicular. Se puede visualizar con ecografía o tomografía computarizada en casos dudosos.

71. ¿Qué es la colitis seudomembranosa?

Es una inflamación aguda del colon que cursa con formación de un exudado fibrinoso a modo de placas (seudomembranas), que cubre parte de la mucosa del intestino grueso. Se debe a una toxina producida por el sobrecrecimiento de *C. difficile*, que sustituye a la flora intestinal normal. Afecta de forma típica a pacientes en tratamiento con antibioterapia de amplio espectro y clínicamente cursa con diarrea, fiebre y dolor abdominal bajo. Se puede detectar la toxina de *C. difficile* en las heces.

El tratamiento incluye la interrupción del tratamiento antibiótico responsable del sobrecrecimiento de *C. difficile* asociado a hidratación y antibacterianos específicos (vancomicina o metronidazol) para erradicar este germen, con los que se consiguen buenos resultados. Se producen recaídas en el 20% de los casos que se curan con este abordaje.

72. ¿Qué son las seudomembranas?

Se trata de placas de exudado fibrinoso que se forman sobre la superficie de la mucosa colónica dañada por la toxina de *C. difficile*. La necrosis del epitelio de superficie y las lesiones de los vasos mucosos determinan la exudación de fibrinógeno, que se polimeriza a fibrina. La fibrina mezclada con el moco de las glándulas colónicas y el tejido necrótico forma las seudomembranas, que están unidas de forma laxa a los restos de la mucosa subyacente. Estas placas se llaman seudomembranas para diferenciarlas de las verdaderas membranas anatómicas que revisten la superficie de los órganos internos. Son blanco-grisáceas, pero pronto adquieren un color amarillento, pardo o verdoso por el material fecal de la luz. Si las seudomembranas se retiran por la fuerza dejan ulceraciones sangrantes.

73. Defina enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

La EII es un término que engloba dos cuadros de etiología desconocida: la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). La CU y la EC comparten muchos rasgos, pero también muestran diferencias que permiten su fácil distinción en los casos típicos. En el 15-20% de los pacientes no resulta posible clasificar la enfermedad como CU o EC y se habla de colitis indeterminada.

74. Describa las características comunes de la CU y la EC.

- Etiología y patogenia desconocidas.
- El trastorno básico es una inflamación del colon.
- Incidencia máxima en el mismo grupo de edad (15-25 años).
- Predisposición genética:
  - Los familiares cercanos de personas afectadas muestran una incidencia aumentada de CU o EC en aproximadamente el 20% de los casos.
  - Puede aparecer en la misma familia.
- Manifestaciones extraintestinales:
  - Artritis.
  - Lesiones oculares (iritis y epiescleritis).
  - Colangitis esclerosante primaria.
  - Lesiones cutáneas, como pioderma gangrenoso y eritema nudoso.

75. ¿Cuáles son las diferencias entre CU y EC?

Véase la tabla 12-4.

TABLA 12-4 Principales diferencias entre la colitis ulcerosa y la enfermedad de crohn

Característica	**Colitis ulcerosa**	**Enfermedad de Crohn**
Distribución	Principalmente lado izquierdo del colon	Colon derecho
	Difusa	Parcheada con áreas respetadas
Afectación del íleon	Rara (ileítis por reflujo, 10%)	Frecuente (80%)
Pared intestinal	Delgada	Engrosada, rígida
Luz	Megacolon dilatado	Estenosis («signo de la cuerda»; complicación infrecuente)
Mucosa	Friable, ulceraciones superficiales	Ulceraciones lineales profundas, parecida a un empedrado
Inflamación	Limitada a la mucosa	Transmural
Granulomas	No	Sí (50%)
Serosa	Lisa, respetada	Inflamada
Adherencias	No	Sí
Fístulas intestinales	No	Sí
Abscesos y fístulas perianales	No	Sí (50%)
Úlceras digestivas (p. ej., boca y estómago)	No	Pueden encontrarse en el 1-5%
Carcinoma	10%	<1%

76. ¿Es posible diferenciar la CU de la EC en la biopsia intestinal?

El diagnóstico de CU y EC se establece mediante exclusión y con la correlación de todos los datos clínicos, endoscópicos, radiológicos y patológicos. Los datos bacteriológicos negativos y los datos de confirmación en la biopsia resultan de importancia esencial para este diagnóstico de exclusión. La histología permite confirmar la inflamación activa. Sin embargo, la biopsia no distingue con claridad la EC y la CU. La identificación de granulomas (el 50% de los casos) es típica de EC. La afectación del íleon favorece el diagnóstico de EC más que de CU.

77. ¿Qué son los abscesos crípticos?

Los abscesos crípticos se diagnostican a nivel microscópico por la acumulación de neutrófilos dentro de las criptas del colón. Se trata de un signo de inflamación activa y se describe en la CU y la EC.

78. ¿Qué son los seudopólipos?

Los seudopólipos son restos de mucosa colónica normal o regenerativa rodeados de ulceraciones. Como la superficie ulcerada es más delgada de lo normal, las placas de mucosa normal residuales protruyen y recuerdan a pólipos. Algunos de estos seudopólipos corresponden a un tejido de granulación hiperplásico mezclado con epitelio colónico en regeneración. El epitelio que regenera puede desarrollar atipias y evolucionar a una displasia e incluso originar un adenocarcinoma de colon. Los seudopólipos se reconocen con más facilidad en la endoscopia en la CU que en la EC, que tiene un aspecto en «empedrado». Es más frecuente que aparezca displasia y adenocarcinomas en la CU que en la EC. Los carcinomas también se reconocen con más facilidad mediante endoscopia en la CU que en la EC porque en la CU protruyen sobre la mucosa ulcerada y forman una lesión típica asociada a displasia o una masa.

79. ¿Qué es el megacolon tóxico?

El megacolon es una dilatación masiva de todo el intestino grueso. Se trata de una complicación grave de la CU en la que hay riesgo vital, aunque actualmente es rara. Se denomina tóxico para distinguirlo del megacolon congénito de la enfermedad de Hirschsprung y del megacolon agudo no tóxico (síndrome de Ogilvie).

El megacolon no tóxico se llama también seudoobstrucción colónica y se puede deber a diversos fármacos, anestesia, trastornos metabólicos (uremia), infecciones graves o shock.

80. ¿Qué es una fístula?

Una fístula es un canal anómalo entre las asas de dos órganos huecos o entre un órgano hueco y la superficie de la piel. Las fístulas se desarrollan por la destrucción del tejido por pus, que rompe la pared de las asas intestinales yuxtapuestas y unidas por exudado inflamatorio o tejido de granulación. Las fístulas enteroentéricas son típicas de la EC.

81. ¿Existen fístulas en la CU y la EC?

No. Existen fístulas en la EC, pero no en la CU. La EC es una inflamación típicamente transmural y se produce siempre inflamación de la serosa, lo que permite que se formen adherencias entre las asas intestinales y la aparición de conductos que rompen el tejido de granulación y unen un asa intestinal con otra. Además de estas fístulas enteroentéricas, en un 20% de los pacientes con EC se desarrollan fístulas perianales, que drenan hacia la piel y abscesos perianales. Las fístulas enterovaginales o enterovesicales son menos frecuentes.

82. ¿Qué es una diverticulosis?

La diverticulosis es una enfermedad de los ancianos caracterizada por la aparición de divertículos por pulsión en el colon. Estas evaginaciones de la mucosa y la submucosa a través de la capa muscular del intestino parecen producirse por el aumento de la presión en el intestino grueso secundario a los esfuerzos defecatorios. Es típico que estos divertículos sean:

- Múltiples, localizados en general en el lugar de entrada de las arterias a través de la capa muscular.
- Más frecuentes en Estados Unidos y Europa occidental que en los países subdesarrollados de África y Asia (posiblemente por el estreñimiento secundario a la baja ingesta de fibra).
- Relacionados con la edad (en los países occidentales el 30% de los pacientes de 50 años y el 60% de los pacientes de 80 años sufren diverticulosis).
- Localizados en el sigma (85%).

83. ¿Qué es la diverticulitis?

La diverticulitis es una inflamación de la pared intestinal alterada por los divertículos. Se debe a la entrada de bacterias a través de una ulceración en la mucosa herniada causada por fecalitos o trastornos circulatorios. Los síntomas incluyen dolor, cambios del hábito intestinal y hemorragia. También se describen signos de inflamación, como fiebre y leucocitosis. La zona es sensible a la palpación.

84. Enumere las complicaciones de la diverticulitis.

- Abscesos pericolónicos, por extensión de la inflamación hacia la grasa pericolónica.
- Fibrosis pericolónica, que aparece como reacción frente a la inflamación pericolónica.
- Peritonitis, que se debe a la rotura de los divertículos sobre la superficie libre del sigma.
- Estenosis y obstrucción del colon, que se debe a la fibrosis que rodea al intestino.

85. Enumere los datos fundamentales sobre la isquemia intestinal.

▪ La isquemia produce cambios histopatológicos cuando la perfusión es inferior al 50% de la normal.

▪ La sangre del intestino delgado procede de la arteria mesentérica superior, cuyas ramas forman arcadas que se anastomosan. La isquemia se produce sólo si más de una de las ramas principales se estenosa por aterosclerosis o se ocluye por un trombo o cuando todo el campo está hipoperfundido.

▪ Las regiones del colon más susceptibles a la isquemia son las zonas límite de penumbra entre las irrigadas por las arterias mesentéricas superior e inferior (ángulo esplénico) y entre las ramas cólica izquierda y sigmoidea-superior rectal de la arteria mesentérica inferior (unión rectosigmoidea).

86. ¿Qué diferencia la isquemia del intestino delgado oclusiva y no oclusiva?

La isquemia oclusiva se produce por trombos o émbolos que ocluyen el tronco principal o varias ramas de la arteria mesentérica superior. Los trombos son responsables de la mayor parte de estas oclusiones y se suelen producir sobre placas de ateroma rotas. Las lesiones isquémicas suelen ser transmurales (es decir, la necrosis afecta a todo el espesor de la pared intestinal).

La isquemia no oclusiva se produce durante la hipotensión asociada a cualquier tipo de shock. La isquemia puede ser leve (sólo afecta a las puntas de las vellosidades intestinales), moderada o grave (transmural).

87. ¿Cuál es la causa más frecuente de isquemia colónica crónica?

La isquemia crónica del intestino grueso (llamada también colitis isquémica crónica) se debe a la estenosis de origen aterosclerótico de las ramas de las arterias mesentéricas. Puede cursar con infartos isquémicos o como ulceraciones isquémicas progresivas con atrofia de la mucosa.

88. ¿Puede ser una isquemia intestinal causa de hematoquecia?

Sí. La necrosis isquémica de la mucosa intestinal provoca infartos hemorrágicos. La zona necrótica se suele reperfundir por sangre procedente de las numerosas anastomosis intestinales. La sangre pasa hacia la luz desde la superficie de estos infartos hemorrágicos y provoca hemorragia rectal.

89. Enumere las causas más frecuentes de hemorragia intestinal.

- Hemorroides: venas hemorroidales dilatadas, que pueden ser internas o externas.
- Angiodisplasia: dilatación localizada de vasos de pared delgada, que afecta a la mucosa intestinal de ancianos (puede localizarse en cualquier región del intestino, pero es más frecuente en el ciego. Se diagnostica con angiografía).
- Pólipos y carcinoma.
- Colitis por infección o EII idiopática.
- Colitis isquémica.

90. ¿Qué son los pólipos intestinales?

Los pólipos son tumores benignos o protrusiones seudotumorales de la mucosa intestinal. Se clasifican en pólipos neoplásicos y no neoplásicos. Véase la tabla 12-5.

TABLA 12-5 Pólipos neoplásicos y no neoplásicos

Pólipos neoplásicos	**Pólipos no neoplásicos**
Adenoma tubular Adenoma velloso Carcinoide Tumores benignos del tejido conjuntivo (leiomioma y lipoma)	Pólipo hiperplásico Pólipo hamartomatoso (síndrome de Peutz-Jeghers) Pólipo juvenil (de retención) Pólipo linfoide Pólipo inflamatorio

91. ¿Qué son pólipos hiperplásicos?

- Son los pólipos intestinales más frecuentes.
- Nódulos pequeños (la mayor parte <0,5 cm), brillantes como una gota de rocío.
- Más frecuentes en el recto.
- La hiperplasia no neoplásica del epitelio del colón condiciona la aparición de glándulas alargadas con aspecto aserrado en el corte transversal.
- A nivel clínico resultan inocuos y no evolucionan a transformación tumoral.

92. ¿Qué son los pólipos juveniles (de retención)?

Se trata de hamartomas que se localizan de manera característica en el recto de niños menores de 10 años. Son pediculados, redondeados y de superficie lisa. A nivel histológico se corresponden con glándulas quísticas llenas de moco en un estroma edematoso, en general inflamado.

93. ¿Qué es el síndrome de Peutz-Jeghers?

Es un síndrome de herencia autosómica dominante caracterizado por:

- Múltiples pólipos intestinales hamartomatosos (pueden aparecer en cualquier región del intestino, pero son más abundantes en el intestino delgado).
- Máculas pigmentadas en los labios y la piel perioral.
- Aumento del riesgo de cáncer pulmonar, mamario, uterino y pancreático.
- Pólipos intestinales constituidos por glándulas dispuestas de forma irregular rodeadas de fibras musculares lisas (estos pólipos no se consideran precancerosos y es excepcional que progresen a adenocarcinoma).

94. Enumere los rasgos fundamentales de los adenomas tubulares.

- Es el pólipo intestinal neoplásico más frecuente (90%).
- Se distribuye por igual en toda la longitud del intestino grueso.
- Suelen ser múltiples, en general pequeños (<1 cm) y pediculados.
- Están constituidos por glándulas tubulares revestidas de epitelio cilíndrico displásico.
- En el 1-3% de estos pólipos se originan adenocarcinomas.
- El riesgo de cáncer es proporcional al tamaño y número de pólipos.
- La mayor parte (99%) se cura mediante polipectomía endoscópica.

Véase la figura 12-8.

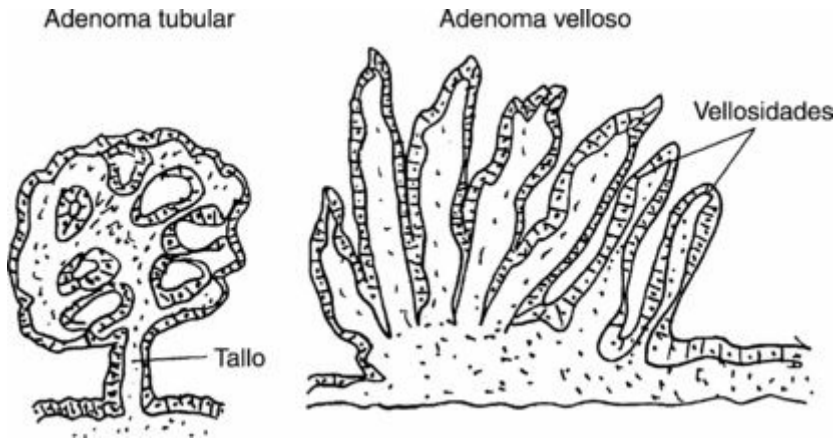


Figura 12-8. Pólipos neoplásicos del intestino grueso. El adenoma tubular está pediculado. Está constituido por glándulas tubulares que forman la «cabeza» del pólipo, que está unida al intestino mediante un tallo. El adenoma velloso es sésil y muestra una base de implantación amplia. Proyecciones digitiformes (vellosidades) protruyen a partir de la base del pólipo hacia la luz del intestino.

95. Enumere los datos fundamentales sobre los adenomas vellosos.

- Suponen un 10% de los pólipos neoplásicos.
- Solitarios, sésiles y de amplia base de implantación, más frecuentes en el recto.
- Más grandes que los adenomas tubulares (1-5 cm o mayores).
- Constituidos por vellosidades (es decir, protrusiones digitiformes revestidas de epitelio cilíndrico).
- En aproximadamente un 50% de todos los adenomas vellosos se originan adenocarcinomas.
- Con frecuencia no es posible su extirpación endoscópica.

96. ¿Qué son los adenomas tubulovellosos?

Algunos adenomas tubulares contienen áreas vellosas y, cuando estos componentes suponen más del 40% del total, se habla de adenomas tubulovellosos. Estos tumores son un paso intermedio entre los adenomas tubulares y los vellosos en todos los aspectos.

97. ¿Qué es la poliposis adenomatosa familiar (PAF) del colon?

▪ Es un síndrome tumoral hereditario, autosómico dominante.

▪ Se relaciona con la deleción del gen supresor de tumores llamado de la poliposis adenomatosa colónica *(APC)* en el cromosoma 5q21.

▪ El colon contiene numerosos adenomas tubulares (>100).

▪ Los tumores no aparecen desde el nacimiento, pero se desarrollan durante la infancia y provocan clínica en la segunda década de la vida.

▪ Todos los pacientes desarrollan adenocarcinomas. A los 40 años de edad el 100% de los enfermos tiene cáncer.

▪ Se debe realizar una colectomía profiláctica en edades intermedias de la vida.

98. Comente otros síndromes de cáncer de colon hereditarios.

▪ **Síndrome de Gardner:** un tipo de PAF, también de herencia autosómica dominante y que cursa con numerosos adenomas tubulares colónicos. Además estos pacientes sufren osteomas múltiples, fibromatosis y quistes de inclusión epidérmica.

▪ **Síndrome de Turcot:** síndrome poco frecuente en el que la poliposis adenomatosa del colon se asocia a tumores cerebrales (gliomas).

▪ **Cáncer colorrectal hereditario no polipósico (CCRHNP):** llamado también síndrome de Lynch, se hereda de forma autosómica dominante por un gen mutante que codifica una enzima implicada en la reparación de los errores del ADN. Se caracteriza por un aumento de la incidencia de cáncer de colon, endometrio y ovario. Pueden aparecer adenomas de colon, pero la mayoría de los adenocarcinomas de colon no se originan sobre tumores benignos. Los adenocarcinomas de colon suelen ser múltiples.

99. Enumere algunos datos clave sobre la epidemiología del carcinoma de intestino grueso.

▪ Es el tercer tumor maligno más frecuente en Estados Unidos.

▪ Supone la tercera causa de muerte por cáncer en Estados Unidos.

▪ Afecta por igual a varones y mujeres.

▪ Incidencia más alta en Estados Unidos y Europa occidental que en el resto del mundo.

▪ Incidencia máxima entre los 60-80 años.

▪ Raro en pacientes menores de 40 años, salvo que exista una enfermedad predisponente (p. ej., PAF y colitis ulcerosa).

▪ Los factores de riesgo no se comprenden bien, pero la mayoría se relacionan con la alimentación:

- Alta ingesta de calorías, que provoca obesidad.
- Bajo contenido en fibra de la dieta con estreñimiento.
- Alto contenido en grasa y azúcares refinados (posibles carcinógenos).

100. ¿Cómo se emplean los factores de riesgo de cáncer de colon en la práctica clínica?

Se describen tres grupos de pacientes según el esquema desarrollado por la American Cancer Society:

- **Individuos de riesgo medio:** la mayor parte de los carcinomas de colon (70-80%) se produce en personas sin antecedentes familiares de cáncer ni otras pruebas de aumento de la predisposición a sufrir tumores.
- **Individuos de riesgo aumentado:** un 15-20% de los carcinomas colorrectales se produce en pacientes con algunos factores de riesgo, como pólipos adenomatosos o antecedentes familiares de carcinoma colorrectal o adenomas, sobre todo cuando estos tumores se diagnosticaron antes de los 60 años.
- **Individuos de riesgo alto:** un 5-10% de los carcinomas colorrectales se produce en pacientes con un trastorno predisponente conocido, como colitis ulcerosa, CCRHNP o PAF. En este grupo pueden influir los factores genéticos de forma importante.

101. ¿Qué genes participan en la evolución de los pólipos adenomatosos a cáncer?

La denominada secuencia adenoma-carcinoma implica a varios genes bien conocidos que se hallan comprometidos en la transformación neoplásica:

- El gen supresor de tumores *APC* y el gen mutador *MSH2* implicado en la reparación de errores del ADN son la base para el desarrollo de los adenomas tubulares.
- El oncogén *k-ras* interviene en la formación de los adenomas tubulares.
- El gen *p53* está implicado en el crecimiento de los adenomas y la aparición de los tumores malignos iniciales.
- El carcinoma infiltrante aparece por las complejas interacciones entre diversos genes.

102. ¿En qué regiones del intestino grueso se producen los carcinomas?

- Rectosigmoide, el 40%.
- Colon descendente, el 15%.
- Ciego y colon ascendente, el 35%.
- Colon transverso, el 10%.

Véase la figura 12-9.

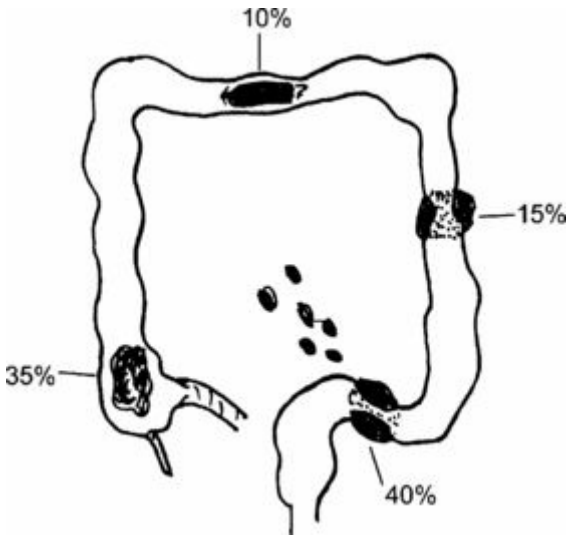


Figura 12-9. Carcinoma de intestino grueso. Los carcinomas del colon ascendente y transverso suelen iniciarse como induraciones a modo de placas con ulceraciones superficiales. Los carcinomas del lado izquierdo del intestino grueso suelen formar lesiones estenosantes parecidas a un servilletero de anillo. Se muestra la frecuencia relativa de carcinomas en distintas regiones en números redondos. El rectosigmoide es la región más afectada del intestino grueso. Muchos cánceres están al alcance del dedo (en el tacto rectal) o se visualizan con el rectoscopio.

103. ¿Qué diferencia los carcinomas del lado derecho e izquierdo del colon?

- A nivel histológico, la mayor parte de los carcinomas colorrectales son adenocarcinomas.
- Los carcinomas del colon derecho protruyen hacia la luz y son exofíticos, polipoides o ulceraciones crateriformes con márgenes elevados.
- Los carcinomas de sigma son lesiones circunferenciales parecidas a un servilletero de anillo que estenosan la luz. En el tránsito baritado se describen estos tumores como lesiones parecidas a un corazón de manzana.

104. ¿Cómo metastatizan los carcinomas colorrectales?

- Por siembra linfática hacia los ganglios mesentéricos.
- Siembra hematógena por la vena porta hacia el hígado.
- Metástasis a distancia por vía hematógena a los pulmones y, luego, al encéfalo.

105. ¿Cómo se estadifican los carcinomas colorrectales con fines pronósticos?

El sistema de estadificación más empleado es la modificación de Astler-Coller del sistema original de Dukes. Véase la tabla 12-6.

TABLA 12-6 Modificación de astler-coller del sistema de dukes

Estadio	Extensión del cáncer	Supervivencia a los 5 años (%)
A	Limitado a la mucosa/submucosa	˜100
B1	Llega a la muscular	67
B2	Atraviesa la muscular (sin afectación ganglionar metastásica)	55
C1	Invasión parcial de la muscular con metástasis ganglionares	40
C2	Supera la muscular	20
D	Metástasis a distancia	<10

106. ¿Qué frecuencia tienen los adenocarcinomas del intestino delgado?

Los adenocarcinomas de intestino delgado son infrecuentes y sólo representan menos del 2% de todos los tumores malignos intestinales.

107. ¿Qué es el antígeno carcinoembrionario (CEA)?

El CEA es una glucoproteína secretada por las células intestinales fetales hacia el meconio. También es secretado por las células de los adenocarcinomas y puede aparecer en la sangre de los pacientes con carcinoma colorrectal. El CEA no es específico de este proceso, por lo que no se puede usar para la detección selectiva de pacientes con riesgo de sufrir un carcinoma de colon. Resulta útil para vigilar la carga tumoral y la recidiva del cáncer tras la resección quirúrgica del carcinoma primario de colon.

108. ¿Qué procesos se asocian a una elevación del CEA en sangre?

- Adenocarcinoma de colon (60-80%).
- Adenocarcinomas de otros orígenes (p. ej., páncreas, vesícula biliar y pulmón).
- EC y CU (células mucosas en regeneración).
- Cirrosis alcohólica.
- Tabaquismo.

109. ¿Qué son los tumores carcinoides intestinales?

- Son tumores malignos de bajo grado.
- Están constituidos por células neuroendocrinas.
- Las células de núcleos redondeados y uniformes crean nidos sólidos o rosetas alrededor de los vasos (y secretan hormonas hacia los vasos).
- Su estudio con microscopio electrónico muestra gránulos citoplasmáticos.
- La inmunohistoquímica muestra hormonas neuroendocrinas.
- La mayor parte de los casos se inician como nódulos intramucosos o submucosos pequeños (el 95% mide <2 cm).
- Capacidad invasiva local, pero en la mayor parte de los casos no metastatizan.
- Sólo los tumores grandes (>2 cm) producen metástasis hepáticas y a otros niveles.
- Pueden producir síndrome carcinoide (diarrea, enrojecimiento facial, broncoespasmo e insuficiencia cardíaca derecha).
- El ácido 5-hidroxiindolacético urinario puede estar elevado.

110. ¿Dónde se localizan la mayor parte de los carcinoides?

- Apéndice, el 40%.
- Intestino delgado, el 25%.
- Colon, el 30%.
- Estómago, el 5%.

111. ¿Existen linfomas malignos del aparato digestivo?

Se describen varios tipos de linfomas digestivos:

- MALTomas (estos tumores digestivos primarios son linfomas B de bajo grado originados en el tejido linfoide asociado a las mucosas).
- Linfomas B difusos de células grandes primarios.
- Linfomas T primarios.
- Linfomas secundarios (estos linfomas B o T representan la extensión extraganglionar de un linfoma primario ganglionar o medular).

112. Enumere los procesos que predisponen al linfoma digestivo primario.

- Infección gástrica por *H. pylori*.
- Enfermedad celíaca.
- Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
- Enfermedad de cadenas pesadas α (linfoma mediterráneo).

Páginas en internet

1. http://www.gastroresource.com
2. http://www.gastromd.com/education
3. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed
4. http://www-medlib.med.utah.edu/WebPath/webpath.html#MENU
5. http://www.merck.com/mmpe/sec02.html

Bibliografía

1. Andrew, P.G.; Friedman, L.S., Epidemiology and the natural course of inflammatory bowel disease, *Gastroenterol Clin North Am* **28** (1999) 255–281.
2. Atherton, J.C., The pathogenesis of *Helicobacter pylori*–induced gastro-duodenal diseases, *Annu Rev Pathol* **1** (2006) 63–96.
3. Cuvelier, C.; Demetter, P.; Mielants, H.; *et al.*, The interpretation of ileal biopsies: morphological features in normal and diseased mucosa, *Histopathology* **38** (2001) 1–12.
4. Grizzle, W.E.; Manne, U.; Jhala, N.C.; Weiss, H.L., Molecular characterization of colorectal neoplasia in translational research, *Arch Pathol Lab Med* **125** (2001) 91–98.
5. Kulke, M.H., Clinical presentation and management of carcinoid tumors, *Hematol Oncol Clin North Am* **21** (2007) 433–455.
6. Shamir, R., Advances in celiac disease, *Gastroenterol Clin North Am* **32** (2003) 931–947.
7. Shanahan, F.; O'Sullivan, G.C.; O'Leary, C., Colorectal cancer: still a major killer despite progress on many fronts, *Q J Med* **93** (2000) 131–134.

Capítulo 13. Sistema Hepatobiliar

Ivan Damjanov, MD, PhD

1. ¿Cuáles son las principales enfermedades del hígado y el sistema biliar?

- Trastornos del metabolismo y la excreción de la bilirrubina con resultado de ictericia.
- Hepatitis agudas y crónicas causadas por virus, bacterias y otros patógenos.
- Enfermedades causadas por medicamentos, tóxicos y alcohol.
- Enfermedades metabólicas y genéticas.
- Enfermedades autoinmunitarias.
- Colelitiasis.
- Tumores.

2. ¿Cuáles son los signos morfológicos más frecuentes de la lesión hepática?

Los hepatocitos son el lugar principal de la lesión hepática. Desde el punto de vista morfológico, la lesión hepática se puede manifestar de varias formas:

- **Cambio vacuolar:** los hepatocitos afectados aumentan de tamaño y muestran un citoplasma claro e hinchado. Esta tumefacción hidrópica de los hepatocitos es una respuesta frecuente frente a la lesión. Es reversible, pero si se intensifica o prolonga puede dar lugar a necrosis hepatocitaria.
- **Apoptosis:** los hepatocitos que presentan apoptosis muestran una configuración redondeada y se separan de las demás células hepáticas. Tienen un núcleo picnótico que desaparece en última instancia dejando el citoplasma en forma de un «cuerpo redondo rojo», también denominado cuerpo acidófilo. La apoptosis de hepatocitos aislados es una característica típica de la hepatitis vírica, aunque también puede ser debida a otras hepatopatías.
- **Necrosis:** lesión irreversible de los hepatocitos inducida por isquemia, tóxicos y virus, y que afecta característicamente a diversas partes del acino hepático. La necrosis se suele describir como focal (aleatoria) o zonal cuando se limita a una de las tres zonas del acino hepático. La necrosis de la zona 3 (también denominada necrosis centrolobulillar) es la forma más frecuente de necrosis; se observa en las hepatopatías isquémicas (p. ej., en el shock hipotensivo) y también en muchas formas de hepatopatías tóxicas.

Puntos Clave: Sistema Hepatobiliar ☑

1. El hígado es un órgano metabólico que está implicado en todas las vías metabólicas; por tanto, está afectado en la mayor parte de las enfermedades sistémicas y es un órgano de afectación frecuente en las reacciones adversas a los medicamentos.
2. El hígado produce la bilis y, por tanto, puede dar lugar a enfermedades biliares y a ictericia.
3. La hepatopatía terminal, denominada cirrosis, es una enfermedad mortal que solamente se puede tratar mediante trasplante hepático.

3. ¿Cómo responde el hígado a la lesión?

▪ **Inflamación:** se deben eliminar los hepatocitos alterados y, para ello, el organismo envía células inflamatorias que reaccionan con los mismos. Por ejemplo, los hepatocitos infectados por un virus de la hepatitis inducen una respuesta de linfocitos T. Estos linfocitos alcanzan el hígado y destruyen los hepatocitos infectados, cuyos restos son eliminados más tarde por los macrófagos.

▪ **Regeneración:** los hepatocitos son células mitósicas facultativas estables que pueden iniciar a demanda el ciclo de la mitosis, lo que permite sustituir las células lesionadas. La regeneración hepática es una respuesta importante del hígado frente a la lesión. En animales de experimentación se ha demostrado que el hígado se puede regenerar incluso después de que se hayan eliminado las dos terceras partes del mismo. La necrosis masiva inducida por tóxicos y virus estimula característicamente una regeneración importante, pero en muchos casos esta regeneración es insuficiente para salvar la vida del paciente. No obstante, la necrosis focal y la apoptosis se pueden reparar con facilidad.

▪ **Fibrosis:** la necrosis extensa de los hepatocitos, sobre todo si va acompañada de inflamación persistente o de efectos tóxicos, no se puede reparar mediante regeneración. En este caso, las diversas partes afectadas del hígado son sustituidas por cicatrices de tejido conjuntivo. La fibrosis asociada a la regeneración nodular de los hepatocitos restantes es característica de la hepatopatía terminal denominada cirrosis.

4. ¿Cómo se evalúa clínicamente la función hepática?

La función hepática se evalúa a través de pruebas analíticas que coloquialmente se denominan pruebas de la función hepática (PFH). Estas pruebas permiten determinar:

- La integridad de los hepatocitos (lo que se denominan índices necroinflamatorios).
- La función secretora hepática.
- La función secretora biliar.
- La función catabólica hepática.

5. Comente los indicadores necroinflamatorios, es decir, las pruebas analíticas utilizadas para evaluar la integridad de los hepatocitos.

Las pruebas utilizadas con mayor frecuencia son las que determinan las concentraciones sanguíneas de aspartato aminotransferasa (AST) y de alanina aminotransferasa (ALT). En la necrosis hepática masiva (p. ej., tras la intoxicación por paracetamol), las concentraciones sanguíneas de AST y ALT aumentan 50 veces respecto a su valor normal. En la hepatitis vírica, las concentraciones de AST y ALT son 4-6 veces superiores a las normales.

6. ¿Qué pruebas se utilizan para evaluar la función secretora hepática?

- **Albúmina:** normalmente, la sangre contiene 3,5-5,0 g/dl (35-50 g/l) de albúmina, que es la proteína plasmática más abundante. La hepatopatía crónica reduce la concentración de albúmina hasta cifras inferiores a 3 g/dl.

- **Proteínas de la coagulación:** el método más sencillo para estimar la concentración de los factores de la coagulación es la determinación del tiempo de protrombina (TP), que normalmente es de 10-13 segundos. La prolongación del TP es un índice sensible de la disminución de la función hepática.

7. Comente las pruebas utilizadas para evaluar la excreción biliar.

▪ **Bilirrubina:** la bilirrubina que ha presentado conjugación en el hígado para su excreción hacia el intestino puede acumularse en la sangre de los pacientes que presentan obstrucción biliar.

▪ **Fosfatasa alcalina:** esta enzima se localiza en las membranas que revisten los canalículos biliares. La ictericia obstructiva dificulta la eliminación biliar normal de esta enzima, de manera que aparece en la sangre. Las concentraciones elevadas de fosfatasa alcalina en la sangre son características de la ictericia obstructiva.

▪ **Gamma-glutamiltransferasa (GGT):** a diferencia de lo que ocurre con la fosfatasa alcalina, que se puede observar en otros muchos órganos aparte del hígado, la GGT es básicamente una enzima hepática. La elevación de la GGT es un signo fiable de obstrucción biliar. Sin embargo, la producción de GGT por parte de los hepatocitos también está incrementada por el efecto del alcohol, el fenobarbital y otros medicamentos y sustancias que estimulan el sistema del citocromo P450. Por tanto, la GGT es un marcador de la lesión de los hepatocitos (especialmente de la lesión inducida por el alcohol).

8. ¿Qué pruebas se utilizan para evaluar las funciones catabólicas hepáticas?

Las funciones catabólicas hepáticas consisten en la desintoxicación de muchos metabolitos. Sin embargo, la evaluación de estas funciones no tiene mucho sentido y en la práctica la única función evaluada es la capacidad del hígado para eliminar el amoníaco. El incremento de las concentraciones sanguíneas de amoníaco es un buen marcador de las hepatopatías graves.

Ictericia

9. Defina qué es la ictericia.

La ictericia es una coloración amarillenta de la piel, las escleróticas y las mucosas debido al incremento de las concentraciones de bilirrubina en la sangre circulante. Normalmente, la sangre contiene 0,5-1,2 mg/dl de bilirrubina. La ictericia se manifiesta cuando las concentraciones sanguíneas de bilirrubina alcanzan cifras de 2,5-3,0 mg/dl.

10. Describa cómo se forma la bilirrubina.

La bilirrubina se produce en una cantidad constante de aproximadamente 4 mg/kg de peso corporal al día. Así, el organismo elabora diariamente 200-300 mg de bilirrubina. La bilirrubina procede de las fuentes siguientes:

- Hemólisis normal de los hematíes envejecidos (85%).
- Hematopoyesis ineficaz (el grupo hemo no utilizado para la síntesis de hemoglobina en los hematíes recién formados en la médula ósea; 10%).
- Liberación de hemoproteínas (p. ej., el citocromo P450) a partir de los hepatocitos envejecidos y de otras células somáticas (5%).

11. ¿Cómo se procesa la bilirrubina?

Los pasos principales en el procesamiento y la excreción de la bilirrubina procedente de los hematíes envejecidos son los siguientes:

- Liberación del grupo hemo, un componente tetrapirrólico de la hemoglobina.
- Transformación del grupo hemo en biliverdina, en el interior de los macrófagos residentes en el bazo y el hígado.
- Reducción de la biliverdina a bilirrubina, con liberación de esta hacia la circulación.
- Unión de la bilirrubina a la albúmina. (La bilirrubina unida a la albúmina no es hidrosoluble y, por tanto, no aparece en la orina; en los laboratorios clínicos se mide en forma de bilirrubina indirecta.)
- Transporte hasta el hígado de la bilirrubina unida a albúmina. (Recordemos que esta forma de bilirrubina se denomina bilirrubina no conjugada o indirecta.)
- Captación de la bilirrubina por los hepatocitos.
- Conjugación de la bilirrubina con formación de ácido glucurónico. (Por efecto de una enzima microsómica hepática, la uridina difosfato-glucuroniltransferasa [UGT] de la bilirrubina; la isoforma de glucuronidación de la bilirrubina de esta enzima se denomina UGT1A1.)
- Excreción en la bilis de los glucurónidos hidrosolubles de la bilirrubina. (Esta bilirrubina se denomina conjugada o directa.)
- Desconjugación de algunos glucurónidos de la bilirrubina por efecto de las bacterias intestinales. (Este proceso da lugar a la formación de urobilinógeno incoloro, el 80% del cual se excreta en las heces junto con la bilirrubina conjugada restante.)
- Recirculación del urobilinógeno en el ciclo enterohepático. (Aproximadamente, el 20% del urobilinógeno presenta recirculación y vuelve al hígado; una pequeña cantidad de urobilinógeno se excreta en la orina.)

12. ¿Por qué es importante fraccionar la bilirrubina del suero?

El fraccionamiento de la bilirrubina se lleva a cabo porque ayuda a determinar las causas y la patogenia de la ictericia. El laboratorio puede fraccionar la bilirrubina sérica total y determinar el cociente entre la bilirrubina no conjugada (también denominada bilirrubina indirecta) y la bilirrubina conjugada (BC) (también denominada bilirrubina directa). Normalmente, la sangre contiene menos de 1,2 mg/dl (20 µmol/l) de bilirrubina, la mayor parte en forma no conjugada (95%).

Según el análisis del laboratorio, las hiperbilirrubinemias se pueden clasificar de la manera siguiente:

- Predominantemente de bilirrubina no conjugada (BC <20%).
- Mixta (BC 20-50%).
- Predominantemente de bilirrubina conjugada (BC >50%).

Puntos Clave: Ictericia ☑

1. Hay tres formas de ictericia: hemolítica, hepática y obstructiva.
2. La ictericia puede ser debida a errores congénitos del metabolismo.
3. La ictericia hepática, que se caracteriza por el incremento de la bilirrubina conjugada y no conjugada, se debe muy a menudo a hepatitis vírica o a hepatitis inducida por medicamentos.
4. La ictericia obstructiva puede ser debida a lesiones hepáticas y extrahepáticas, principalmente a las que afectan al conducto colédoco.

13. Describa las principales formas de ictericia.

Desde el punto de vista clínico se reconocen tres formas patogénicas de ictericia (fig. 13-1):

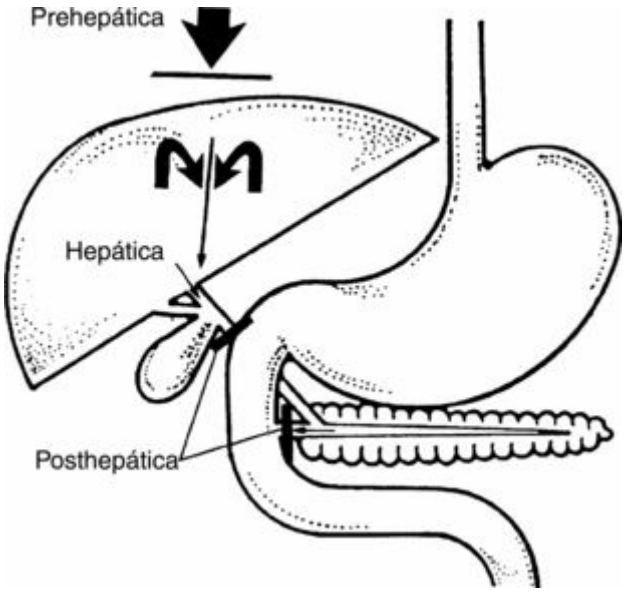


Figura 13-1. Ictericia. Se reconocen tres formas patogénicas de ictericia: ictericia prehepática, debida a hemólisis; ictericia hepática, debida a lesión hepatocelular, e ictericia posthepática, debida a la obstrucción de los conductos biliares extrahepáticos de calibre grande.
(Modificada de James EC, Corry RJ, Perry JF, Jr: *Principles of Basic Surgical Practice*. Filadelfia, Hanley & Belfus, 1987, pág. 271.)

- **Ictericia hemolítica prehepática:** la bilirrubina aparece aumentada en el plasma predominantemente en forma no conjugada.
- **Ictericia hepática:** la bilirrubina aparece parcialmente en forma no conjugada y parcialmente en forma conjugada.
- **Ictericia obstructiva posthepática:** la bilirrubina aparece en el plasma principalmente en forma conjugada.

14. ¿Aparece bilirrubina en la orina en todas las formas de ictericia?

La bilirrubina no conjugada, que se observa característicamente en la ictericia hemolítica, circula unida a la albúmina. Este complejo bilirrubina-albúmina no pasa a la orina. Por otra parte, la bilirrubina conjugada, que aparece en la sangre de los pacientes con ictericia hepatocelular u obstructiva, es hidrosoluble y pasa fácilmente a la orina.

15. ¿Cuáles son las principales causas de la hiperbilirrubinemia predominantemente no conjugada?

La hiperbilirrubinemia de predominio no conjugada se debe con mayor frecuencia a hemólisis. Los trastornos clínicos más importantes en esta categoría son los siguientes:

- Anemia hemolítica autoinmunitaria.
- Reacción transfusional secundaria a la hemólisis de los hematíes del donante por efecto de los anticuerpos anti-AB naturales del receptor.
- Malaria (infestación de los hematíes por parásitos, que les lleva a la hemólisis).
- Eritroblastosis fetal. (Inmunización transplacentaria de la madre frente a los antígenos de los hematíes fetales; esos anticuerpos reaccionan con los hematíes de un segundo hijo y dan lugar a una hemólisis grave en el feto o el recién nacido; este proceso causa kernicterus, es decir, el depósito de bilirrubina en los ganglios basales del cerebro del niño.)
- Reabsorción de la bilirrubina a partir de hemorragias internas (p. ej., en casos de hematomas masivos y de hemorragias intestinales).
- Hematopoyesis ineficaz en la médula ósea (p. ej., anemia perniciosa y talasemia).

16. ¿Puede la hiperbilirrubinemia no conjugada ser debida a una hepatopatía?

Sí. Esta situación se debe característicamente a la alteración de la captación de bilirrubina o bien a la alteración de la conjugación de la bilirrubina captada por los hepatocitos.

La alteración de la captación por parte de los hepatocitos lesionados se observa en la hepatitis vírica y en las hepatopatías inducidas por medicamentos o sustancias (p. ej., la ictericia asociada a probenecid).

El defecto de la conjugación de la bilirrubina es la causa de la hiperbilirrubinemia no conjugada en algunos trastornos genéticos, tal como los síndromes de Crigler-Najjar y de Gilbert.

17. ¿Cuál es la causa de la ictericia en las enfermedades genéticas caracterizadas por hiperbilirrubinemia no conjugada?

El síndrome de Crigler-Najjar, que aparece en dos formas (la forma tipo I, que es muy grave e incluso mortal, y la forma tipo II, que es más leve), y el síndrome de Gilbert se deben a una alteración en la función de la UGT y cursan con hiperbilirrubinemia no conjugada.

18. Señale cuál es la forma genética más frecuente de ictericia.

El síndrome de Gilbert es la forma más frecuente de ictericia hereditaria y se observa en aproximadamente el 5% de la población general. Este trastorno autosómico dominante se ha relacionado con una mutación en el gen que codifica la UGT1A1. Esta mutación se asocia a una disminución de la actividad enzimática de la UGT1A1, y cursa con hiperbilirrubinemia fluctuante.

19. ¿Cuál es la forma de presentación clínica del síndrome de Gilbert?

El síndrome de Gilbert aparece en forma de una ictericia leve y asintomática. Se diagnostica característicamente en el estudio de un cuadro de ictericia que aparece en el transcurso de alguna enfermedad habitual (p. ej., la gripe) y que normalmente no afecta al hígado. La ictericia también puede estar precipitada por algún elemento de estrés de carácter menor (p. ej., un examen en la facultad de medicina), por el ejercicio físico o por el ayuno. La ictericia no se acompaña de ningún síntoma y desaparece espontáneamente. Es necesario tranquilizar al paciente en el sentido de que la enfermedad no es progresiva y de que no requiere ningún tratamiento.

20. ¿Pueden las enfermedades genéticas dar lugar a una hiperbilirrubinemia conjugada aislada y benigna?

Diversas enfermedades genéticas infrecuentes que están relacionadas con alteraciones del procesamiento y la excreción biliar de la bilirrubina a partir de los hepatocitos pueden causar hiperbilirrubinemia conjugada. Las enfermedades más importantes de este grupo son el síndrome de Dubin-Johnson, un cuadro de ictericia secundario a la mutación del gen que codifica la proteína de resistencia a múltiples fármacos-2 (MRP2, *multidrug resistance protein 2*), y el síndrome de Rotor, una enfermedad cuyas características genéticas son desconocidas.

21. Señale las causas más habituales de la hiperbilirrubinemia mixta.

La hiperbilirrubinemia mixta es un signo de «ictericia hepática» y se observa característicamente en las enfermedades siguientes:

- Hepatitis vírica.
- Hepatitis alcohólica.
- Hepatitis inducida por medicamentos y sustancias.
- Cirrosis (generalmente leve).

22. ¿Cuál es la diferencia entre las formas intrahepática y extrahepática de la obstrucción biliar?

Las dos formas de obstrucción biliar, intrahepática y extrahepática, dan lugar a la elevación de la bilirrubina conjugada. En ambos trastornos, la hiperbilirrubinemia se asocia a un incremento de la fosfatasa alcalina en la sangre. Sin embargo, dado que la colestasis intrahepática puede causar lesión de los hepatocitos y de los conductillos biliares (además de que también puede ser el resultado de ello), generalmente se acompaña de alteraciones analíticas adicionales (p. ej., incremento de las PFH), alteraciones inmunitarias (como la aparición de anticuerpos antimitocondriales en la cirrosis biliar primaria) o datos de carácter virológico (p. ej., anticuerpos frente al virus de la hepatitis B). La obstrucción biliar extrahepática aparece generalmente en forma de una ictericia progresiva con heces claras («acólicas») y con algunos síntomas adicionales. La ictericia prolongada de cualquier tipo se asocia a prurito.

23. ¿Cuáles son las causas más importantes de la colestasis intrahepática?

- Hepatitis vírica.
- Hepatitis inducida por medicamentos y sustancias.
- Sepsis.
- Ictericia posquirúrgica.
- Colestasis benigna del embarazo.
- Cirrosis biliar primaria.
- Hepatitis autoinmunitaria.
- Colangitis esclerosante primaria.

24. Señale las causas más importantes de obstrucción biliar extrahepática en el adulto.

- Cálculos en el conducto colédoco.
- Carcinoma pancreático.
- Carcinoma del conducto colédoco y de la ampolla de Vater.
- Estenosis posquirúrgica de los conductos biliares.

25. ¿Cuáles son las causas más frecuentes de obstrucción biliar en los lactantes y los niños?

- Atresia congénita de los conductos biliares, generalmente de carácter idiopático.
- Fibrosis quística.

Una regla mnemotécnica para recordar las causas de la ictericia obstructiva es *GALLSTONE:*

Cálculos biliares *(**G**allstones)*.

Adenocarcinoma (pancreático o del conducto colédoco).

Hepatopatías *(**L**iver diseases)* (cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria).

Adenopatías *(**L**ymph node enlargement)* hiliares.

Cirugía *(**S**urgery)* (cicatrices posquirúrgicas).

Tratamientos tóxicos diversos (medicamentos y colangiografía).

Invasión desde el exterior *(**O**utside invasion)* (p. ej., ascárides y otros gusanos).

Atresia biliar neonatal *(**N**eonatal atresia of bile ducts)*.

Comprensión externa *(**E**xtraneous compression)* (p. ej., quistes y adherencias).

Insuficiencia Hepática

26. Compare las formas aguda y crónica de la insuficiencia hepática.

La insuficiencia hepática aguda es una enfermedad de inicio súbito que puede causar el fallecimiento al cabo de pocos días o semanas. De forma característica se asocia a necrosis hepática masiva tras una infección vírica, a una reacción medicamentosa adversa o al consumo de tóxicos. La insuficiencia hepática crónica aparece en el transcurso de años y de forma típica se asocia a cirrosis hepática. El término cirrosis se utiliza como sinónimo de hepatopatía crónica terminal y, como tal, puede ser debida a diversas enfermedades preexistentes.

27. ¿Cuáles son las características clínicas de la insuficiencia hepática aguda?

- Ictericia de inicio súbito.
- Disminución del volumen del hígado, demostrada mejor en la ecografía.
- Incremento masivo de las concentraciones de AST, ALT y lactato deshidrogenasa.
- Hipoglucemia.
- Tendencia hemorrágica con prolongación del TP.
- Encefalopatía hepática e hiperamoniemia.
- Alteraciones de los electrólitos, retención de agua e insuficiencia renal.

28. ¿Cuáles son las características clínicas de la insuficiencia hepática crónica?

▪ Cirrosis con modificaciones en la configuración y el tamaño del hígado, demostradas mejor en la tomografía computarizada (TC).

▪ Hipertensión portal.

▪ Esplenomegalia.

▪ Hipoalbuminemia.

▪ Ascitis.

▪ Tendencia hemorrágica y prolongación del TP; disminución de la concentración plasmática de fibrinógeno.

▪ Síndrome hepatorrenal con retención de agua y sodio.

▪ Síndrome hepatopulmonar con disnea.

▪ Alteraciones endocrinas con ginecomastia, eritema palmar y angiomas cutáneos.

▪ Encefalopatía hepática con fetor hepático y asterixis.

▪ Aumento en la incidencia de infecciones (p. ej., peritonitis por infección de la ascitis).

Una regla mnemotécnica útil para recordar las consecuencias de la insuficiencia hepática es *JAUNDICE*:

Ictericia *(**J**aundice)*.

Ascitis.

Insuficiencia urinaria *(**U**rinary failure)* (es decir, síndrome hepatorrenal).

Alteraciones neurológicas *(**N**eurologic)* (es decir, encefalopatía hepática).

Disnea (es decir, síndrome hepatopulmonar).

Infecciones (aumento de su incidencia).

Coagulopatías (prolongación del TP y varices esofágicas hemorrágicas).

Alteraciones endocrinas *(**E**ndocrine)* (ginecomastia, angiomas cutáneos y atrofia testicular).

Puntos Clave: Insuficiencia Hepática ☑

1. La insuficiencia hepática puede aparecer de forma súbita o puede desarrollarse lentamente a lo largo de un cierto período de tiempo.

2. Los signos y síntomas principales de la insuficiencia hepática son consecuencia de las alteraciones metabólicas y de la hipertensión portal.

29. Defina qué es la hipertensión portal.

El sistema portal drena hacia el hígado la sangre venosa procedente del sistema gastrointestinal. Está constituido por la vena porta y sus ramas (la vena esplénica, las venas mesentéricas y las venas gástricas). En circunstancias normales, la sangre atraviesa el sistema portal con una presión baja (7 mmHg). La hipertensión portal es un cuadro de elevación de la presión de la sangre venosa portal por encima de su valor normal de 12 mmHg.

30. ¿Cuáles son las principales formas de hipertensión portal?

Se reconocen tres formas de hipertensión portal según la zona de obstrucción:

- **Presinusoidal:** se debe a la obstrucción de la vena porta o de sus ramas intrahepáticas principales. Se observa de forma característica en la trombosis de la vena porta y en la fibrosis de los conductos biliares (p. ej., en la esquistosomiasis), que alteran los vasos sanguíneos hepáticos adyacentes.
- **Sinusoidal:** se debe a la obstrucción intrahepática del flujo de sangre que atraviesa los sinusoides. Representa el 90% de todos los casos de hipertensión portal y es una característica típica de la cirrosis.
- **Postsinusoidal:** se debe a la obstrucción de la vena hepática y de sus ramas por trombos (p. ej., en el síndrome de Budd-Chiari) o por tumores.

31. ¿Cuáles son las consecuencias de la hipertensión portal?

- Ascitis.
- Esplenomegalia.
- Anastomosis entre las venas del sistema portal y las venas sistémicas.

32. ¿En qué localizaciones se desarrollan anastomosis portosistémicas en la hipertensión portal?

La derivación de la sangre venosa portal hacia la circulación sistémica tiene lugar en tres zonas anatómicas:

- **Venas esofágicas y gástricas:** las varices esofágicas constituyen la zona más habitual de hemorragia masiva en los pacientes con hepatopatía crónica. La pérdida sanguínea secundaria a la rotura de varices esofágicas es una causa importante de fallecimiento en la cirrosis.
- **Plexo venoso hemorroidal:** las hemorroides son una causa frecuente de hematoquecia.
- **Venas periumbilicales:** no es frecuente que aparezcan varices en esta localización, pero se pueden detectar en la exploración física en forma de ovillos de venas dilatadas («cabezas de medusa»).

33. Exponga cuál es la patogenia de la ascitis en la cirrosis.

La patogenia de la ascitis no ha sido definida con precisión, pero parece ser consecuencia de diversas alteraciones que se observan en los pacientes con cirrosis (fig. 13-2):

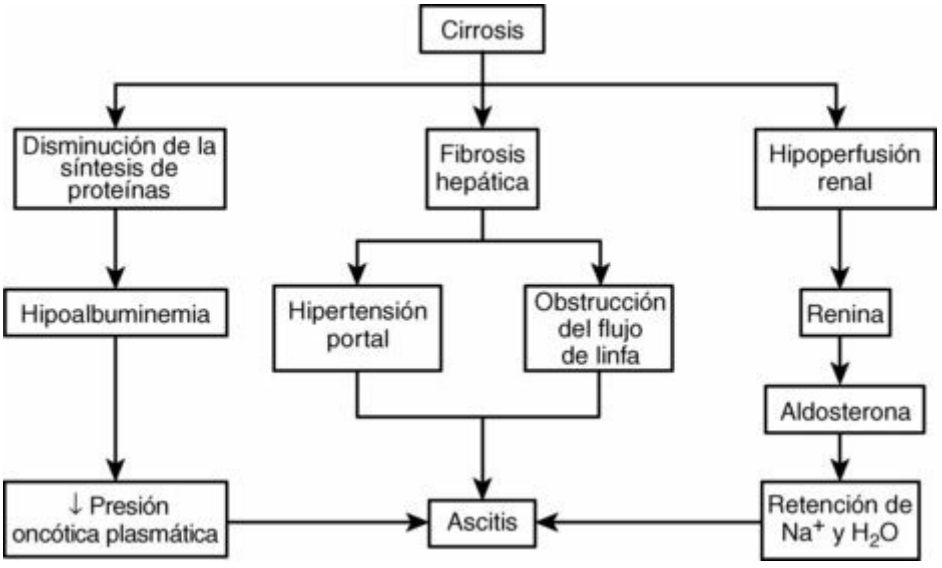


Figura 13-2. Patogenia de la ascitis.

- **Hipertensión portal:** el incremento de la presión hidrostática da lugar al trasudado de líquido hacia la cavidad abdominal.
- **Hipoalbuminemia:** el hígado cirrótico no produce albúmina en cantidad suficiente, y en estos pacientes es frecuente la existencia de hipoalbuminemia. La hipoalbuminemia se asocia a disminución de la presión oncótica plasmática y a reducción de la reentrada de líquido en los vasos sanguíneos a través de las vénulas.
- **Flujo linfático excesivo:** el flujo de linfa a través del conducto torácico en los pacientes con cirrosis supera la capacidad de dicho conducto para drenar la linfa procedente del sistema portal, lo que da lugar a un «hiperaflujo» de linfa en la cavidad abdominal.
- **Hiperaldosteronismo:** la salida de líquido desde los vasos sanguíneos hasta la cavidad abdominal es reconocida por los sensores reguladores de volumen en forma de un «descenso» del volumen de líquido circulante, lo que da lugar a la liberación de aldosterona. La aldosterona actúa sobre los túbulos renales reteniendo sodio y agua, que después llegan a la cavidad abdominal y contribuyen a que aumente la ascitis.

34. ¿Cuál es la patogenia del síndrome hepatorrenal?

El síndrome hepatorrenal se define como una insuficiencia renal funcional (es decir, sin una nefropatía subyacente) de inicio agudo en un paciente con hepatopatía terminal. Se desconoce la patogenia exacta de esta complicación de la cirrosis, pero todos los datos indican que la insuficiencia renal se debe a la hipoperfusión de los riñones. Cursa con oliguria y retención de agua y sodio. Si el paciente llega a fallecer, es posible el transplante de su riñones a otra persona debido a que su función es normal.

35. Explique cuál es la patogenia del eritema palmar, la ginecomastia y los angiomas cutáneos en los pacientes con cirrosis.

Estos signos de hepatopatía terminal están relacionados con un estado de hiperestrogenismo. El exceso de estrógenos se debe a la disminución del metabolismo de las hormonas esteroideas en el hígado dañado. Normalmente, todos los varones producen estrógenos débiles que son convertidos en estrógenos más potentes en los tejidos adiposos periféricos; a su vez, estos estrógenos de mayor potencia actúan sobre las mamas dando lugar a ginecomastia, y también actúan sobre los vasos sanguíneos cutáneos induciendo las lesiones de eritema palmar y de angiomas («arañas vasculares»).

36. Explique a qué se debe la tendencia hemorrágica que se observa con frecuencia en los pacientes cirróticos.

▪ **Disminución de la concentración sanguínea de los factores de la coagulación:** hay que recordar que la mayor parte de los factores de la coagulación los produce el hígado. La disminución de la actividad de síntesis de los hepatocitos da lugar a hipofibrinogenemia y a disminución del resto de las proteínas de la coagulación. Característicamente, se observa una prolongación del TP y del tiempo de tromboplastina parcial activado.

▪ **Trombocitopenia:** la disminución del recuento plaquetario se debe a esplenomegalia, que provoca un secuestro de plaquetas con destrucción de las mismas en el interior del bazo.

▪ **Coagulación intravascular diseminada (CID):** la irregularidad del flujo sanguíneo a través del hígado hace que los hepatocitos presenten tendencia a la isquemia y la necrosis. La necrosis, que se debe característicamente a una hipoperfusión hepática súbita (p. ej., tras una hemorragia masiva por varices esofágicas), da lugar a la liberación de tromboplastina y a la activación de la cascada de la coagulación. Los pacientes con cirrosis también muestran tendencia a las infecciones, lo que puede potenciar la CID. La hemorragia masiva e incontrolable es una causa importante de muerte en los pacientes con cirrosis.

37. Exponga las enfermedades infecciosas más importantes que afectan al hígado.

▪ **Enfermedades víricas:** estas enfermedades están causadas frecuentemente por virus hepatotrópicos (p. ej., los virus de las hepatitis A, B y C), aunque también se pueden producir en el curso de otras infecciones víricas (p. ej., virus herpes simple y citomegalovirus [CMV]).

▪ **Enfermedades bacterianas:** estas enfermedades se deben a infecciones ascendentes que proceden del intestino o bien a la diseminación hematógena de las bacterias procedentes de otros órganos.

▪ **Enfermedades parasitarias:** estas enfermedades se observan con mayor frecuencia en las zonas tropicales y consisten en diversas infestaciones intestinales (p. ej., amebiasis y esquistosomiasis).

38. ¿Qué es una hepatitis vírica?

Aunque las hepatitis pueden estar causadas por muchos tipos distintos de virus, el término *hepatitis vírica* se reserva en la práctica clínica para denominar las infecciones causadas por los virus hepatotrópicos. Solamente se han identificado de manera definitiva seis virus hepatotrópicos (A-E y G). Uno de ellos es un virus ADN (el virus de la hepatitis B [VHB]), otro es un virus ARN incompleto (el virus de la hepatitis de tipo D [VHD]) y los cuatro restantes son virus ARN.

39. ¿Pertenecen todos los virus de la hepatitis al mismo grupo? ¿Comparten todos ellos las mismas propiedades estructurales?

Los virus de la hepatitis no pertenecen al mismo grupo: el virus de la hepatitis A (VHA) es un picornavirus, el VHB es un hepadnavirus, el virus de la hepatitis C (VHC) es un flavivirus y el virus de la hepatitis E (VHE) es un calicivirus. Por ello, la inmunidad frente a uno de estos virus no ofrece protección frente a los demás.

Puntos Clave: Enfermedades Infecciosas ☑

1. La infección por virus hepatotrópicos es la forma más importante de hepatitis infecciosa.
2. La hepatitis vírica puede ser aguda y crónica, y en algunos casos puede evolucionar a cirrosis e incluso predisponer al cáncer hepático.

40. ¿Tiene utilidad la biopsia hepática para el diagnóstico de hepatitis vírica aguda?

La biopsia hepática no se suele llevar a cabo en el estudio diagnóstico de los pacientes en los que se sospecha una hepatitis vírica aguda. Las razones principales de ello son las siguientes:

- Las alteraciones causadas por los diversos virus hepatotrópicos son inespecíficas. Microscópicamente, las alteraciones agudas causadas por el VHA no se pueden diferenciar de las debidas al VHB ni a otros virus de este tipo.
- Las pruebas serológicas relativas a los virus de la hepatitis son mucho más específicas y baratas que la biopsia, y constituyen el método diagnóstico de elección en las hepatitis víricas.
- La biopsia hepática es un procedimiento invasor y solamente se realiza después de que se hayan obtenido resultados negativos con otros métodos diagnósticos. La debe llevar a cabo un especialista con experiencia y requiere la hospitalización del paciente. Conlleva un pequeño riesgo de complicaciones potencialmente graves (p. ej., hemorragia).

41. ¿Qué enfermedades víricas son las que se diagnostican mejor mediante biopsia hepática?

Cuando un paciente sufre una hepatitis vírica aguda, las pruebas serológicas suelen identificar el patógeno causal. No obstante, si las pruebas serológicas para la hepatitis vírica son negativas, la biopsia hepática puede aportar información respecto al problema clínico. Por ejemplo, si la enfermedad se debe al virus herpes o al CMV, la biopsia hepática puede poner en evidencia la presencia de partículas víricas intranucleares. No obstante, hay muchos medicamentos que pueden dar lugar a «alteraciones de tipo hepatitis vírica», por lo que esta estrategia no ofrece resultados absolutamente diagnósticos. Así, la biopsia hepática se utiliza en la práctica clínica como un último recurso en la evaluación de las hepatopatías agudas. Tiene utilidad para determinar la intensidad de la lesión hepática y se usa con mucha frecuencia para estimar la intensidad y el grado de la hepatitis crónica, y para documentar la presencia de cirrosis. Además, la biopsia hepática se usa en la evaluación del rechazo del trasplante hepático.

42. ¿Cómo se diagnostica la hepatitis vírica aguda?

Los síntomas de la hepatitis vírica aguda suelen ser inespecíficos y consisten en disminución del apetito, náuseas, fatiga y febrícula. La ictericia, la coloración oscura de la orina y las heces de color amarillento claro («color de arcilla») son signos más específicos e indican que el origen de los problemas clínicos es el hígado. El diagnóstico de sospecha se confirma mediante pruebas analíticas, con alteraciones en las PFH e hiperbilirrubinemia. El diagnóstico final de la hepatitis vírica requiere la confirmación serológica de la infección vírica.

43. Describa las alteraciones bioquímicas que aparecen en la hepatitis vírica aguda.

▪ Incremento de las concentraciones séricas de las aminotransferasas (ALT y AST) hasta 3-5 veces su valor normal. (En la hepatitis grave no es infrecuente un aumento de las concentraciones séricas de las aminotransferasas hasta cifras superiores a 1.000 UI/l; las concentraciones de las transaminasas se normalizan al cabo de un período de varios meses.)

▪ Aumento modesto de las concentraciones de fosfatasa alcalina y de GGT.

▪ Hiperbilirrubinemia y bilirrubinuria, a pesar de que muchos casos no cursan con ictericia y no muestran alteraciones de la bilirrubina.

44. ¿Cómo se transmite la hepatitis vírica A?

▪ **Vía fecal-oral:** las manos sucias y el agua o los alimentos contaminados por aguas residuales humanas constituyen la causa del 80% de todas las infecciones. Las personas que viajan a países en vías de desarrollo muestran un riesgo elevado. El marisco es una fuente de infección importante en Estados Unidos.

▪ El coito anal es un factor de riesgo en los varones homosexuales.

▪ La transmisión sanguínea es posible, aunque infrecuente debido a que la fase virémica de la infección es corta. De todas maneras, esta forma de transmisión es frecuente en los drogadictos por vía intravenosa. La sangre utilizada en las transfusiones es evaluada respecto al VHA y no constituye una fuente de infecciones.

45. ¿Está muy extendido el VHA?

El VHA es endémico en todo el mundo. Aproximadamente, el 30% de toda la población estadounidense presenta anticuerpos frente al VHA, lo que indica que muchos norteamericanos han sufrido la infección por este virus (generalmente no reconocida) en algún momento de su vida. La prevalencia de la positividad para estos anticuerpos aumenta con la edad, de manera que el porcentaje de todos los norteamericanos mayores de 50 años con positividad para el VHA es del 50%. Este dato indica que la mayor parte de las infecciones se producen durante la niñez, aunque también hay un número importante de infecciones que tienen lugar en épocas posteriores de la vida.

46. ¿Qué datos importantes habría que recordar acerca del VHA?

▪ Tiene un período de incubación breve (2-6 semanas).

▪ Los pacientes afectados con mayor frecuencia son los niños. En el adulto, la enfermedad aparece generalmente tras un viaje al extranjero.

▪ El virus se elimina con las heces 2-3 semanas antes del inicio de la ictericia y hasta 1 semana después.

▪ Los síntomas son leves y en la mayor parte de los pacientes se consigue la recuperación completa.

▪ No da lugar a hepatitis crónica ni a estado de portador.

▪ La mortalidad es mínima (un caso por cada 1.000 infecciones clínicamente aparentes).

▪ La vacuna frente al VHA es muy eficaz.

47. ¿Cómo se transmite el VHB?

▪ A través de la sangre y los hemoderivados (transfusiones de sangre, agujas compartidas por drogadictos y pinchazos sufridos por los trabajadores sanitarios).

▪ Contacto sexual (el virus se elimina con el semen).

▪ Contacto físico estrecho (el virus está presente en la saliva, las lágrimas y la leche materna).

▪ Infección transplacentaria del feto.

▪ En aproximadamente el 30% de los casos no se llega a determinar el origen de la infección.

48. ¿Está muy extendido el VHB?

El VHB es endémico en diversas áreas del sudeste asiático y África. Hay más de 300 millones de portadores en todo el mundo. Aproximadamente, en Estados Unidos se diagnostican anualmente 300.000 casos.

49. ¿Cuáles son las características clínicas y las posibles formas de evolución de la hepatitis aguda causada por el VHB?

▪ **Hepatitis aguda:** puede ser ictérica o anictérica, e incluso subclínica (asintomática).

▪ **Recuperación completa:** en la población general, por cada persona en la que se establece el diagnóstico de hepatitis ictérica aguda por el VHB, hay al menos otras tres personas infectadas que son asintomáticas. La mayor parte de estas personas (es decir, el 85-90% de todas las personas con infección aguda por el VHB) experimenta una recuperación completa.

▪ **Hepatitis aguda fulminante:** evoluciona en forma de una necrosis hepática masiva que afecta a menos del 1% de los pacientes con infección por VHB clínicamente diagnosticada. Estos pacientes fallecen a menos que se lleve a cabo un trasplante hepático de urgencia.

▪ **Portadores crónicos asintomáticos:** las personas con infección persistente (10-15%) que no presentan otras enfermedades son infecciosas para otras personas y pueden transmitir la infección por vía sexual o por la sangre.

▪ **Hepatitis crónica:** se observa en aproximadamente el 5% de todas las personas que sufren infección por el VHB.

▪ **Cirrosis:** se produce una hepatopatía terminal tan sólo en el 1,5% de las personas infectadas inicialmente por el VHB, así como en el 30% de las personas con hepatitis crónica por el VHB.

▪ **Carcinoma hepatocelular:** aparecen tumores malignos en el 0,15% de las personas infectadas inicialmente por el VHB, es decir, en el 10% de los pacientes con cirrosis por esta causa.

50. ¿Qué datos importantes habría que recordar respecto al VHB?

▪ La infección es parenteral y se transmite por la sangre y los líquidos corporales.

▪ El período de incubación es superior al del VHA: 2-26 semanas, con un promedio de 8 semanas.

▪ La viremia y la supervivencia del virus en los líquidos corporales explican la infectividad.

▪ Las pruebas serológicas son esenciales para establecer el diagnóstico y pueden identificar a las personas con infección persistente o con capacidad infectante.

▪ Los anticuerpos forman complejos con el virus y pueden causar síntomas, tales como un proceso similar a la enfermedad del suero (erupción cutánea, glomerulonefritis y artritis) o una panarteritis nudosa.

▪ En un número significativo de casos se producen enfermedad crónica y estado de portador.

▪ Las formas graves de la enfermedad (necrosis hepática masiva y cirrosis) son complicaciones infrecuentes aunque importantes.

▪ El VHB es un carcinógeno potencial: hepatitis crónica → cirrosis → carcinoma hepatocelular.

▪ La vacuna es eficaz para prevenir la enfermedad.

51. ¿Cómo se transmite el VHC?

▪ **Transfusiones de sangre:** dado que en la actualidad la sangre que se utiliza en las transfusiones es evaluada respecto al VHC, las posibilidades son bajas (un caso de infección por cada 600.000 unidades transfundidas).

▪ **Accidentes médicos:** los pinchazos con agujas y los cortes que sufren los cirujanos durante las intervenciones conllevan un riesgo bajo de infección (1:300).

▪ **Drogadicción por vía intravenosa y agujas compartidas por los drogadictos:** ésta es la forma más frecuente de transmisión.

▪ En el 40% de los pacientes se desconoce el modo de transmisión.

52. ¿Está muy extendido el VHC?

El VHC es endémico en todo el mundo. Aproximadamente, el 1,8% de los ciudadanos estadounidenses (5,5 millones de personas) presenta anticuerpos frente al VHC; el 70% de estas personas muestra alteraciones histológicas de hepatitis crónica leve, pero la mayor parte no manifiesta signos clínicos.

53. ¿Es hepatotóxico el VHC?

El VHC no es directamente hepatotóxico (es decir, el virus no destruye directamente los hepatocitos). Muchas personas con infección crónica no muestran ningún signo de lesión hepatocitaria. En los cultivos de hepatocitos humanos no es posible inducir efectos citopáticos. La destrucción de los hepatocitos en los pacientes está mediada aparentemente por linfocitos T activados.

54. ¿Cuáles son las posibles formas de evolución de la infección por el VHC?

Se desconoce lo que ocurre exactamente tras la mayor parte de las infecciones agudas por el VHC. Los expertos han señalado que la mayor parte de los pacientes se recupera y no muestra signos clínicos ni analíticos de hepatitis. El VHC persiste en la mayor parte de las personas que han sufrido infección y en al menos el 85% de las mismas tiene lugar la evolución hacia la infección crónica por el VHC. En una pequeña proporción de pacientes infectados se produce la eliminación completa del virus. Asimismo, también es infrecuente la hepatitis fulminante.

55. ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas de la infección crónica por el VHC?

La infección crónica por el VHC es en la mayor parte de los casos una enfermedad subclínica y la única evidencia de infección es la positividad en las pruebas serológicas. En algunos pacientes están elevadas las PFH, pero incluso en ellos no existen signos clínicos de infección. En la biopsia hepática se pueden observar signos histológicos de hepatitis crónica, pero los infiltrados inflamatorios se limitan generalmente a las áreas portales y este tipo de hepatitis se clasifica como leve. En una pequeña proporción de los casos se observa una hepatitis crónica grave. En algunos de estos pacientes se desarrolla una cirrosis y en un pequeño número de pacientes con cirrosis se desarrolla un carcinoma hepatocelular.

56. ¿Qué datos importantes habría que recordar acerca del VHC?

▪ La infección tiene lugar por vía parenteral.

▪ El período de incubación es de 2-26 semanas (similar al del VHB).

▪ Lo habitual es la infección persistente (>85%).

▪ La hepatitis crónica es frecuente, pero, desde el punto de vista clínico, suele ser leve.

▪ No existe vacuna.

▪ Se produce cirrosis en una pequeña proporción de casos. No obstante, el VHC sigue siendo una causa importante de cirrosis en Estados Unidos y en todo el mundo.

▪ El carcinoma hepatocelular afecta a una pequeña proporción de pacientes con cirrosis (10%; un riesgo similar al que acompaña a la cirrosis debida al VHB).

57. ¿Qué enfermedades concomitantes agravan los efectos patológicos del VHC?

- Infección por el virus de la hepatitis B.
- Alcoholismo. (Nota: el 70% de los alcohólicos crónicos con signos clínicos de hepatopatía presenta anticuerpos frente al VHC.)
- Hemocromatosis.
- Deficiencia de α1-antitripsina.

58. ¿Causa síntomas extrahepáticos el VHC?

El VHC induce una respuesta inmunológica que puede dar lugar a diversos problemas extrahepáticos:

- **Crioglobulinemia:** las crioglobulinas (inmunoglobulina M [IgM]) precipitan a 4 °C y se disuelven de nuevo a 37 °C, y se observan en el 35% de los pacientes. En algunos pacientes con infección por el VHC se observa una crioglobulinemia mixta (IgG e IgM).
- **Glomerulonefritis membranoproliferativa:** también está mediada por depósitos de crioglobulinas.
- **Vasculitis:** los depósitos de crioglobulinas en las paredes vasculares se pueden asociar a púrpura o a fenómeno de Raynaud.

59. ¿Cómo causa infección el VHD?

El VHD es un virus ARN que carece de capacidad de replicación y que depende del VHB. La infección humana se produce en dos circunstancias:

- **Coinfección aguda:** aparece típicamente tras la infección por sangre que contiene los virus VHB y VHD. Desde el punto de vista clínico, esta infección puede ser leve o intensa. La coinfección incrementa la tasa de hepatitis fulminante desde el 1% en la infección convencional por el VHB hasta el 4% en los pacientes con coinfección por los virus VHB y VHD. La hepatitis crónica es infrecuente.
- **Sobreinfección por el VHD de un portador del VHB:** desde el punto de vista clínico, esta infección evoluciona hacia hepatitis crónica en el 80% de los casos.

60. ¿Qué tipo de hepatopatía causa el VHE?

El VHE es un virus ARN que se transmite por vía fecal-oral causando brotes epidémicos periódicos en los países en vías de desarrollo. Da lugar a una hepatitis leve que dura aproximadamente 6 semanas. Generalmente, la infección es similar a la causada por el VHA, pero es más frecuente en los adultos que en los niños. El VHE no causa hepatitis crónica.

61. ¿Cuál es la mortalidad asociada al VHE?

La infección causada por el VHE es autolimitada y su mortalidad baja (1%). Por razones desconocidas, la infección que tiene lugar durante el embarazo se asocia a una mortalidad elevada (20%).

62. ¿Qué es el virus de la hepatitis G (VHG)?

El VHG es un flavivirus transmitido por vía parenteral a través de la sangre. Se observa en el 1-2% de los donantes de sangre y con una frecuencia mucho mayor en los drogadictos por vía intravenosa. No hay pruebas definitivas de que este virus cause hepatitis.

63. Señale los síndromes clínicos causados por los virus de las hepatitis.

- Infección asintomática. (Esta infección subclínica se descubre característicamente en las pruebas serológicas realizadas por motivo de contratación de pólizas de seguro o por otras razones similares.)
- Hepatitis aguda. (Puede evolucionar con un cuadro de ictericia o en forma de una enfermedad sistémica anictérica que solamente se reconoce como hepatitis tras un estudio serológico.)
- Hepatitis crónica.
- Estado de portador.
- Cirrosis.
- Carcinoma hepatocelular.

64. Describa las fases típicas de la hepatitis vírica ictérica aguda.

▪ **Período de incubación:** es el período que transcurre entre la infección y la aparición del primer síntoma.

▪ **Fase preictérica:** durante esta fase, el paciente puede presentar fiebre, malestar, fatiga y disminución del apetito. En el 10% de los pacientes infectados por el VHB se observan signos de enfermedad del suero (p. ej., erupción cutánea, artralgias o proteinuria leve).

▪ **Fase ictérica:** la aparición de ictericia se asocia a una elevación de las PFH y de la bilirrubina en la sangre, a oscurecimiento de la orina y, en ocasiones, a cólicos. La ictericia se suele acompañar de una mejoría de los síntomas generales.

▪ **Convalecencia:** la duración de esta fase es variable.

▪ **Infección vírica persistente:** esta fase solamente tiene lugar en las infecciones por los virus VHB y VHC.

65. ¿Cuáles son las características anatomopatológicas de la hepatitis vírica aguda?

Dos características importantes de la hepatitis vírica aguda son la desestructuración lobulillar y la hipercelularidad, y ambas están relacionadas con lo siguiente:

- **Lesión hepatocitaria:** los hepatocitos lesionados muestran degeneración balonizante y algunos de ellos, diseminados, están apoptóticos (cuerpos acidófilos). Aparecen signos de regeneración: hepatocitos con mitosis y trabéculas hepáticas con un grosor de varias células. La bilis se acumula en el interior de los hepatocitos (con degeneración plumosa) o en los canalículos intracelulares.
- **Respuesta inflamatoria:** el parénquima hepático contiene más células inflamatorias, como células de Kupffer, macrófagos y linfocitos. Los linfocitos y los macrófagos también se acumulan en los tractos portales.

66. ¿Cuáles son las características anatomopatológicas de la hepatitis crónica?

La hepatitis crónica se clasifica desde el punto de vista anatomopatológico como leve, moderada o intensa, según la intensidad de la lesión hepatocelular, la inflamación y la reparación:

- **Lesión hepatocelular:** los hepatocitos lesionados son similares a los que aparecen en la hepatitis aguda. También se observan células apoptósicas diseminadas o grupos de hepatocitos necróticos. No obstante, en muchos casos no se observan hepatocitos claramente lesionados en los lobulillos.
- **Inflamación:** los infiltrados de linfocitos, macrófagos y células plasmáticas son más prominentes en los espacios portales. Estas células atraviesan la lámina limitante del espacio portal y pasan a los lobulillos. Esta hepatitis también se ha denominado «necrosis en sacabocados». Las células de Kupffer son prominentes y aparecen en cantidades aumentadas.
- **Reparación:** los hepatocitos lesionados son sustituidos por tabiques de tejido conjuntivo. La fibrosis se puede limitar a la vecindad de los espacios portales o incluso extenderse hasta los lobulillos. La fibrosis en banda conecta entre sí tractos portales adyacentes o bien tractos portales con vénulas hepáticas terminales, y es un signo de necrosis hepatocitaria intensa. La coalescencia de las bandas fibrosas, asociada a la regeneración de los hepatocitos, puede evolucionar hacia cirrosis.

67. ¿Es posible establecer el diagnóstico histológico de hepatitis crónica de origen viral?

La hepatitis crónica se puede diagnosticar histológicamente mediante la biopsia hepática. Por desgracia, no existen hallazgos histológicos que sean diagnósticos de hepatitis vírica y, por tanto, la microscopia no es un método fiable para diferenciar la hepatitis vírica crónica de otras causas no víricas de hepatitis crónica (p. ej., hepatitis autoinmunitaria y cirrosis biliar primaria).

68. ¿Cómo pueden alcanzar el hígado las bacterias?

La infección bacteriana cursa en forma de abscesos hepáticos (fig. 13-3). Las bacterias pueden alcanzar el hígado por vía hematógena, a través de los conductos biliares o mediante infiltración directa o inoculación a través de la cápsula de Glisson.

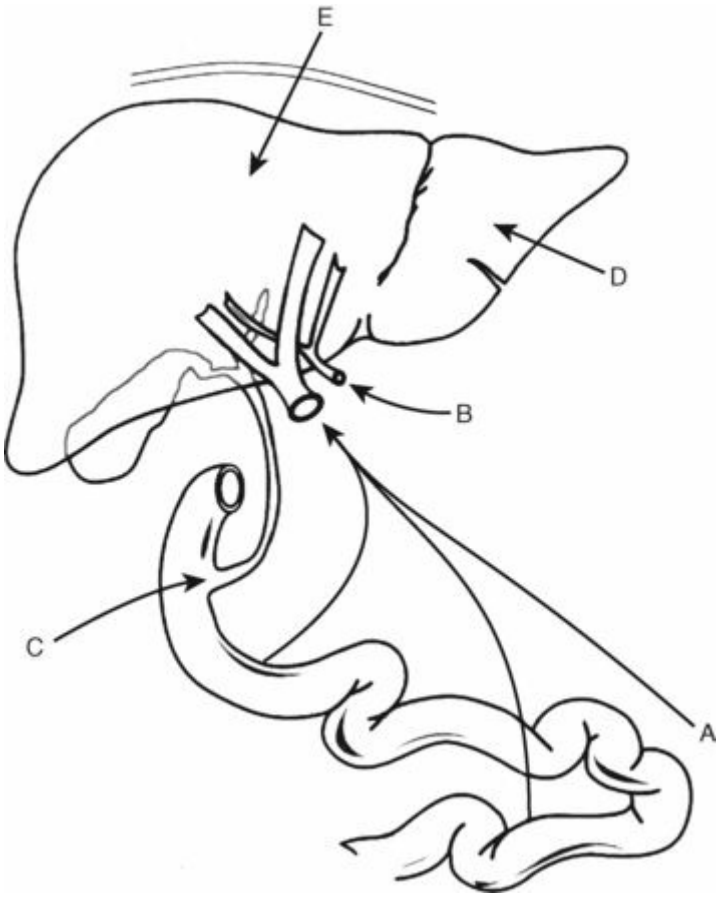


Figura 13-3. Patogenia de las infecciones bacterianas hepáticas. Las infecciones se pueden producir a través de: **A,** la vena porta; **B,** la arteria hepática; **C,** los conductos biliares; **D,** la extensión directa desde otros órganos intraabdominales, y **E,** una herida abdominal penetrante con afectación del hígado.
(Modificada de Damjanov I, Jukić S, Nola M: *Patologija, Medicinska naklada*. Zagreb, Croacia, 2008.)

- **Vía arterial de infección:** las bacterias alcanzan el hígado a través de la arteria hepática en el transcurso de una sepsis o de embolismos sépticos en el contexto de una endocarditis bacteriana. Estas infecciones pueden ser debidas a diversas bacterias, tales como estreptococos, estafilococos y bacterias gramnegativas.

- **Infección venosa portal:** las bacterias se pueden originar en divertículos infectados o en abscesos mucosos. En la época preantibiótica, la apendicitis bacteriana era una causa frecuente de abscesos hepáticos; hoy día es infrecuente en Estados Unidos.

- **Infección biliar ascendente:** las bacterias que ascienden hasta el hígado desde el duodeno son generalmente gramnegativas. Estas infecciones ocurren generalmente en pacientes con cálculos biliares o con otras enfermedades del tracto biliar.

- **Infiltración directa del hígado:** la infección bacteriana de la vesícula biliar se

puede extender hasta el hígado. La infección transdiafragmática y la entrada directa de bacterias en el hígado procedentes del peritoneo infectado son complicaciones infrecuentes de las infecciones graves y generalmente se observan en pacientes terminales y en los que han sido intervenidos mediante cirugía mayor.

▪ **Inoculación directa de las bacterias:** este tipo de infección se observa característicamente a consecuencia de heridas abdominales penetrantes que afectan al hígado (p. ej., por arma blanca o por arma de fuego).

69. Señale cuáles son las infecciones parasitarias y helmínticas más importantes del hígado.

Las infecciones parasitarias y helmínticas son infrecuentes en Estados Unidos, pero siguen siendo importantes en los países tropicales. Estas infecciones son las siguientes:

- Malaria.
- Amebiasis.
- Leishmaniasis.
- Infecciones por duelas hepáticas (*Fasciola hepatica* y *Clonorchis sinensis*).
- Infección por *Echinococcus*.

Enfermedades Inmunológicas Del Hígado

70. ¿Cuáles son las enfermedades inmunológicas más importantes del hígado?

Se ha propuesto una patogenia inmunológica en varias hepatopatías, las más importantes de las cuales son las siguientes:

- Hepatitis autoinmunitaria.
- Cirrosis biliar primaria.
- Colangitis esclerosante primaria.

71. Defina la hepatitis autoinmunitaria.

La hepatitis autoinmunitaria es una forma de hepatitis crónica asociada a diversos fenómenos y que se observa característicamente en las enfermedades autoinmunitarias sistémicas, como el lupus eritematoso sistémico. En este caso, la enfermedad hepática se denomina hepatitis lupoide. Desde el punto de vista anatomopatológico, es similar a otras formas de hepatitis crónica. En los casos típicos, los infiltrados inflamatorios de los tractos portales contienen abundantes células plasmáticas. Sin embargo, en otros muchos casos, las células plasmáticas no son prominentes y no es posible por tanto diferenciar esta enfermedad de otras formas de hepatitis crónica.

72. ¿Cuáles son las características principales de la hepatitis autoinmunitaria?

- Representa el 20% de los casos de hepatitis crónica en Estados Unidos.
- Afecta preferentemente a las mujeres jóvenes (20-30 años de edad). La proporción entre mujeres y varones es de 4:1.
- Las concentraciones de inmunoglobulinas están incrementadas en el plasma (IgG >2,5 g/dl).
- En más del 80% de los pacientes se observan anticuerpos frente a autoantígenos específicos.
- Las dos formas clínicas más frecuentes son:
  - Tipo I (forma clásica), con anticuerpos frente al antígeno nuclear (ANA, *nuclear antigen*), al antígeno muscular liso (SMA, *smooth muscle antigen*) y a otros antígenos.
  - Tipo II, con anticuerpos frente a los microsomas hepáticos y renales (LKM, *liver-kidney microsomes*) y frente a las proteínas citosólicas hepáticas.
- A menudo se asocia a otras enfermedades autoinmunitarias (p. ej., artritis reumatoide, tiroiditis, síndrome de Sjögren).
- Tiene una respuesta favorable a los corticoides (respuesta inicial del 80%).

En todos los pacientes con sospecha de hepatitis autoinmunitaria es necesario excluir serológicamente una hepatitis vírica. Hay que tener en cuenta que el 10% de los pacientes con infección por el VHC presenta las mismas características serológicas que se observan típicamente en la hepatitis autoinmunitaria. Además, el 5% de los pacientes con hepatitis autoinmunitaria muestra falsos positivos en las pruebas correspondientes al VHC.

Puntos Clave: Enfermedades Inmunológicas Del Hígado ☑

1. La hepatitis autoinmunitaria, la cirrosis biliar primaria y la colangitis esclerosante primaria se asocian a trastornos inmunológicos sistémicos y a otras enfermedades extrahepáticas.
2. Se acompañan de la presencia de autoanticuerpos en la sangre.

73. ¿Qué es la cirrosis biliar primaria?

La cirrosis biliar primaria (CBP) es una enfermedad de origen desconocido caracterizada por la destrucción de los conductos biliares intrahepáticos de calibre pequeño y por su progresión hacia la cirrosis con el paso del tiempo. Es la causa del 2% de todos los fallecimientos debidos a cirrosis.

La destrucción de los conductos biliares por los linfocitos T sugiere que la CBP se debe a una reacción de hipersensibilidad de tipo IV frente a los autoantígenos expresados en las células de los conductillos biliares. La presencia de anticuerpos antimitocondriales, que se observa en la mayor parte de los pacientes, así como la coexistencia con otras enfermedades autoinmunitarias, constituyen una prueba adicional del origen inmunológico de la CBP. Parece que en la patogenia de la lesión hepática desempeñan una función tanto la inmunidad celular como la inmunidad humoral.

74. Señale las características clínicas principales de la CBP.

▪ Es una enfermedad autoinmunitaria que afecta preferencialmente a mujeres de 30 a 60 años de edad (es decir, a personas de edad mayor que las que sufren hepatitis autoinmunitaria).

▪ Se inicia de manera poco aparente (los síntomas iniciales pueden ser inespecíficos) con aparición en última instancia de ictericia asociada a prurito y a insuficiencia hepática progresiva.

▪ Se observan anticuerpos frente a las mitocondrias en el 95% de los pacientes.

▪ La hiperlipidemia (principalmente en forma de incremento de las lipoproteínas de densidad alta) se asocia a la formación de xantomas (acumulaciones de macrófagos cargados de lípidos) dérmicos.

▪ Pueden aparecer esteatorrea y malabsorción de vitaminas liposolubles. Si no se corrigen, estos problemas pueden causar deficiencia de nutrientes esenciales (p. ej., osteomalacia por avitaminosis D, ceguera nocturna por avitaminosis A).

▪ La cirrosis aparece en el transcurso de 10-15 años.

▪ La CBP es una enfermedad incurable; el único tratamiento existente en los pacientes con cirrosis es el trasplante hepático.

75. ¿Qué es la colangitis esclerosante primaria?

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una hepatopatía crónica caracterizada por inflamación crónica y fibrosis alrededor de los conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos principales. Se supone que la inflamación tiene un origen inmunológico. La fibrosis focal causa la oclusión segmentaria de los conductos biliares. La obstrucción biliar da lugar a cirrosis biliar secundaria.

76. ¿Cuáles son las características de la colangitis esclerosante primaria?

▪ Es una enfermedad de origen desconocido que afecta a los conductos biliares intrahepáticos de calibres intermedio y grande, así como a los conductos biliares extrahepáticos de calibre grande.

▪ Se observa predominantemente en varones menores de 40 años de edad (proporción entre varones y mujeres, 2:1).

▪ El 70% de los pacientes presenta colitis ulcerosa.

▪ Se asocia a otras enfermedades fibrosantes, tales como la fibrosis retroperitoneal o el estruma de Riedel.

▪ Los anticuerpos (p. ej., anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos y anticuerpos antimitocondriales) se observan con un patrón no diagnóstico y tan sólo en el 10% de los pacientes.

▪ La colangiografía muestra el «aspecto en rosario» típico debido a la estenosis fibrosa segmentaria y a la dilatación subsiguiente de los conductos biliares intrahepáticos.

▪ La cirrosis aparece a los 5-6 años del inicio de los primeros síntomas.

▪ La incidencia de colangiocarcinoma es del 10%.

▪ El único tratamiento existente es el trasplante hepático.

77. ¿Cuál es la diferencia entre las formas primaria y secundaria de la cirrosis biliar?

La cirrosis biliar primaria es una enfermedad autoinmunitaria. La cirrosis se debe a la destrucción autoinmunitaria de los conductos biliares intrahepáticos y a la reparación fibrosa de estas lesiones.

La cirrosis biliar secundaria aparece en respuesta a la obstrucción crónica de los conductos biliares. Las causas de cirrosis biliar secundaria son: CEP, colelitiasis, atresia de los conductos biliares y otras causas de obstrucción biliar extrahepática. La estasis de bilis da lugar a la destrucción de los conductos biliares y a su reparación fibrosa, lo que en última instancia hace que el hígado quede compartimentalizado en los nódulos pequeños típicos de la cirrosis.

78. ¿Se puede diferenciar la cirrosis biliar primaria de la cirrosis biliar secundaria y de la cirrosis portal clásica?

Realmente, no. En la mayor parte de los casos, la hepatopatía terminal presenta las mismas características morfológicas y, así, la cirrosis biliar primaria en estadio III no se puede diferenciar fiablemente de la cirrosis biliar secundaria ni de otras formas de cirrosis. Los anatomopatólogos señalaban antiguamente que la cirrosis biliar daba lugar característicamente a una coloración verdosa o amarillenta del hígado a consecuencia de la estasis biliar, pero estos cambios también se pueden observar en otras formas de cirrosis. El diagnóstico está fundamentado en los datos clínicos y en el conocimiento de la enfermedad preexistente.

Hepatopatías Por Medicamentos, Alcohol, Tóxicos Y Otros Metabolitos

79. ¿Cómo influyen los medicamentos sobre el hígado?

La hepatopatía por medicamentos puede ser debida a:

- Toxicidad directa.
- Toxicidad indirecta causada por los metabolitos y/o los radicales libres formados a partir del medicamento metabolizado.
- Reacción inmunitaria frente al medicamento o sus metabolitos. (Algunos medicamentos también se pueden combinar con proteínas tisulares que actúan como haptenos, con formación de «neoantígenos» que inducen una reacción autoinmunitaria.)

80. Señale cuáles son las dos formas principales de reacciones medicamentosas.

▪ **Predecible:** está relacionada generalmente con la dosis. Por ejemplo, el consumo de dosis pequeñas de paracetamol es inocuo, pero las dosis elevadas siempre causan necrosis hepática.

▪ **Impredecible:** estas reacciones, también denominadas idiosincrásicas, se deben a razones desconocidas y aparecen sólo en algunos pacientes.

81. Señale las alteraciones causadas por los medicamentos que se pueden reconocer microscópicamente en la biopsia hepática.

▪ **Colestasis:** la acumulación de bilis en el interior de los hepatocitos y en los canalículos intracelulares es la lesión más frecuente causada por medicamentos. Puede ser debida a clorpromazina, anticonceptivos orales y antibióticos.

▪ **Esteatosis:** en casi todos los pacientes tratados con tetraciclinas se observan pequeñas gotas lipídicas en los hepatocitos (esteatosis microvesicular).

▪ **Alteraciones de tipo hepatitis:** en algunos pacientes tratados con metildopa, isoniazida, nitrofurantoína y otros medicamentos se pueden observar alteraciones similares a las que se detectan en las hepatitis aguda y crónica.

▪ **Granulomas:** en algunos pacientes tratados con sulfamidas, hidralazina, alopurinol y otros medicamentos se pueden observar granulomas no caseificantes.

▪ **Necrosis:** el paracetamol es la causa de intoxicación más frecuente en Estados Unidos y da lugar generalmente a una necrosis hepatocitaria relacionada con la dosis.

▪ **Fibrosis:** algunos pacientes tratados con metotrexato o amiodarona desarrollan fibrosis hepática.

Puntos Clave: Alteraciones Hepáticas Causadas Por Medicamentos Y Sustancias ✓

1. Las hepatopatías inducidas por medicamentos pueden ser predecibles y relacionadas con ladosis o bien impredecibles y relacionadas con la formación de metabolitos tóxicos o conla hipersensibilidad a los medicamentos.

2. El alcohol es la causa más frecuente de hepatopatía en Estados Unidos y da lugar a esteatosis, hepatitis alcohólica y cirrosis.

82. Señale tres alteraciones hepáticas causadas por el alcohol.

Las siguientes son tres alteraciones hepáticas relacionadas con el abuso de alcohol:

- **Esteatosis:** la práctica totalidad de los alcohólicos crónicos presenta hígado graso (esteatosis). El hígado está aumentado de tamaño y tiene un aspecto graso y amarillento, pero los pacientes generalmente no muestran unos síntomas clínicos significativos.
- **Hepatitis alcohólica:** se observan inflamación aguda y fibrosis en aproximadamente el 15% de los alcohólicos crónicos. Durante la fase aguda de la enfermedad son características la fiebre, la leucocitosis y las alteraciones analíticas. En esta fase la enfermedad todavía es reversible, pero muchos de los pacientes que siguen consumiendo alcohol desarrollan cirrosis.
- **Cirrosis alcohólica:** la cirrosis aparece en aproximadamente el 10-15% de todos los alcohólicos crónicos.

83. ¿Hay alguna característica histológica en la biopsia hepática que sea diagnóstica de hepatitis alcohólica?

Ninguna de las alteraciones histológicas que se observan en la biopsia hepática es patognomónica del abuso de alcohol. No obstante, si se detectan en un alcohólico crónico que muestra signos clínicos de enfermedad inflamatoria aguda, estas alteraciones apoyan el diagnóstico de hepatitis alcohólica. La biopsia hepática se utiliza para confirmar la sospecha clínica de hepatitis alcohólica. Por otra parte, la biopsia también se utiliza para determinar si la hepatopatía está evolucionando hacia cirrosis o si todavía es reversible.

84. ¿Qué es la hemocromatosis y cómo afecta al hígado?

La hemocromatosis se caracteriza por la acumulación de hierro en el cuerpo. Aparece en dos formas: genética (primaria o hereditaria) y secundaria. El hígado es un órgano importante para el almacenamiento del hierro y está afectado con frecuencia.

85. ¿Qué es la hemocromatosis hereditaria?

La hemocromatosis hereditaria es una enfermedad autosómica recesiva causada por una mutación en un gen que codifica la proteína que regula la absorción del hierro en el intestino. Las mutaciones en este gen se observan con una frecuencia de 1:9; por tanto, la incidencia de homocigotos en la población general es de 1:220. La incidencia de hemocromatosis es de 1:400, lo que indica que no todos los homocigotos desarrollan la enfermedad.

86. ¿Cuáles son las características clínicas de la hemocromatosis hereditaria?

En su forma clásica se denomina «diabetes bronceada con cirrosis». Las características clínicas se deben a la acumulación de hierro en diversos órganos y son las siguientes:

- Cirrosis hepática. (El hígado tiene una coloración marrón oscura [«cirrosis pigmentada»] debido a la acumulación de hemosiderina en los hepatocitos, los conductos biliares y las células de Kupffer.)
- Diabetes mellitus.
- Hiperpigmentación de la piel.
- Artritis.
- Miocardiopatía. (Junto con la cirrosis, es la causa más frecuente de muerte en estos pacientes.)
- Atrofia de glándulas endocrinas. (La atrofia tiene lugar con una velocidad variable y afecta a la glándula tiroides, los testículos y la hipófisis.)

87. ¿Qué es la enfermedad de Wilson?

También denominada degeneración hepatolenticular, la enfermedad de Wilson es un trastorno autosómico recesivo de la excreción del cobre en la bilis. Presenta una prevalencia de 3 por 100.000. Las características clínicas y anatomopatológicas están relacionadas con el depósito de cantidades excesivas de cobre en diversos órganos y son las siguientes:

- **Hepatopatía:** se inicia en forma de esteatosis y evoluciona hasta una hepatitis aguda y crónica, culminando en cirrosis. Característicamente se observan cantidades aumentadas de cobre en la biopsia hepática; por tanto, la biopsia hepática es importante para el diagnóstico de esta enfermedad.
- **Síntomas neurológicos:** consisten en problemas motores (similares a la enfermedad de Parkinson) y alteraciones comportamentales que requieren tratamiento psiquiátrico. El cobre se acumula en los ganglios basales y causa alteraciones neurotóxicas, que son más prominentes en el putamen.
- **Lesiones oculares:** depósitos de hierro en la membrana de Descemet con aparición de un anillo de Kayser-Fleischer con coloración verde o marrón.
- **Nefropatía:** con proteinuria, aminoaciduria y fosfaturia, y evidencia de lesión tubular renal. Las alteraciones renales se deben a osteomalacia.
- **Hemólisis:** aparecen episodios de hemólisis en el 15% de los pacientes, en relación con la toxicidad por el cobre.

88. ¿Cómo se diagnostica la enfermedad de Wilson?

El diagnóstico de la enfermedad de Wilson se fundamenta en la correlación entre los hallazgos clínicos y analíticos. Los hallazgos analíticos característicos son los siguientes:

- Aumento de la concentración de cobre en el tejido hepático, que generalmente se obtiene mediante biopsia.
- Disminución de la concentración sérica de ceruloplasmina.
- Aumento de la excreción urinaria de cobre.

89. ¿Cómo afecta al hígado la deficiencia de α1-antitripsina (AAT)?

El gen que codifica la AAT es polimorfo y sus mutaciones pueden dar lugar a varios genotipos. El más peligroso es el genotipo PiZZ. Esta mutación se acompaña de una inhibición del 90% en la secreción hepática de AAT. Aunque la AAT se acumula en los hepatocitos de todos los pacientes que presentan este genotipo, sólo el 10% de las personas afectadas desarrolla cirrosis. La patogenia de la cirrosis no ha sido definida de manera completa.

90. ¿Qué enfermedades hepáticas causan la deficiencia de AAT?

Los genotipos más perjudiciales de las mutaciones en el gen que codifica la AAT se observan en una de cada 2.000 personas. La mayor parte de estas personas no presenta una hepatopatía importante. La hepatopatía puede adoptar varias formas:

- **Hepatitis neonatal:** aparece una ictericia grave en aproximadamente el 15% de los lactantes que nacen con esta enfermedad. La evolución de esta ictericia es impredecible; puede remitir o bien puede progresar hasta la insuficiencia hepática y la cirrosis. La deficiencia de AAT representa el 30% de todos los cuadros de hiperbilirrubinemia conjugada de la niñez.
- **Cirrosis:** aparece en aproximadamente el 10% de los adultos portadores del gen mutado.
- **Carcinoma hepatocelular:** aparece en el 2% de las personas portadoras de mutaciones en el gen que codifica la AAT. La mayor parte de los tumores malignos hepáticos se produce en el contexto de una cirrosis, pero en algunos casos el hígado no muestra evidencia de cirrosis.

91. ¿Es posible reconocer histológicamente la acumulación de AAT en los hepatocitos?

La AAT se acumula en el retículo endoplásmico rugoso de los hepatocitos. Con el tiempo da lugar a agregados que aparecen en forma de acúmulos eosinofílicos que se visualizan fácilmente en los hepatocitos. Estos acúmulos citoplásmicos se tiñen de rojo con la tinción del ácido peryódico de Schiff (PAS, *periodic acid-Schiff*). La tinción inmunohistoquímica con anticuerpos frente a la AAT es la prueba definitiva de que los acúmulos eosinofílicos corresponden a AAT y no a alguna otra proteína.

Cirrosis

92. ¿Qué es la cirrosis?

El término de cirrosis procede del griego *kirrhos* que significa «amarillo»; es sinónimo de una hepatopatía crónica en fase terminal y se caracteriza por:

- Pérdida de la organización acinar normal del parénquima hepático.
- Sustitución de los acinos hepáticos normales por nódulos de hepatocitos que se pueden detectar en el estudio macro y microscópico del hígado.
- Fibrosis irregular con formación de tabiques entre los nódulos de hepatocitos.

93. ¿Los hígados cirróticos son característicamente pequeños o grandes?

El tamaño del hígado cirrótico es variable. En algunos casos el hígado está aumentado de tamaño, mientras que en otros es mucho más pequeño de lo normal. En la cirrosis alcohólica, el hígado suele presentar esteatosis y aumento de tamaño. Si el paciente alcóholico deja de consumir alcohol desaparece la esteatosis y el hígado disminuye de tamaño. En la cirrosis secundaria a hepatitis vírica crónica el hígado tiene generalmente un tamaño normal o inferior al normal.

Puntos Clave: Cirrosis ☑

1. La cirrosis (que es otra denominación de la hepatopatía crónica terminal) puede tener muchas causas, pero lo más frecuente es que sea consecuencia de la hepatitis vírica y del alcoholismo.

2. Hay varios tipos de cirrosis, pero todos ellos son mortales a menos que se realice un homotrasplante hepático.

94. ¿Cuál es la diferencia entre la cirrosis portal y la cirrosis biliar?

Cirrosis portal, también denominada cirrosis de Laennec, es el término que se utiliza para describir la cirrosis micronodular «clásica» causada por el abuso del alcohol o por hepatitis vírica. Se asume que las lesiones iniciales en estos hígados consisten en la formación de tabiques entre los espacios portales y a través de las vénulas hepáticas terminales, es decir, a través de todo el acino. La cirrosis biliar, que se observa en trastornos que cursan con una obstrucción biliar prolongada, era considerada anteriormente un cuadro secundario a la fibrosis con puentes que conectaba espacios portales adyacentes. En los casos típicos, estos tabiques parecen formar «arcos de tipo soportal» y se acompañan de una coloración amarillenta o verdosa del parénquima hepático debido a la bilis. A pesar de que los términos de cirrosis portal y cirrosis biliar se utilizan con mucha frecuencia, en la práctica es difícil clasificar un caso específico en cualquiera de estas dos categorías.

95. ¿Qué es la cirrosis cardíaca?

La cirrosis cardíaca se debe a la congestión pasiva crónica y prolongada del hígado. La acumulación de sangre en las vénulas hepáticas terminales (VHT) y en los sinusoides adyacentes da lugar a atrofia de los hepatocitos en la zona 3. Estos hepatocitos son sustituidos por tejido fibroso con formación de puentes entre las VHT y también entre las VHT y los acinos adyacentes. La cirrosis cardíaca no se acompaña de las alteraciones clínicas y analíticas típicas de la cirrosis «verdadera». El diagnóstico se suele realizar en la autopsia; es muy frecuente que los pacientes presenten una pericarditis constrictiva.

96. Señale las causas más frecuentes de cirrosis en Estados Unidos.

- Alcoholismo.
- Hepatitis vírica (VHB y VHC).
- Enfermedades autoinmunitarias (CBP, hepatitis autoinmunitarias y CEP).
- Enfermedades biliares.
- Enfermedades metabólicas y hereditarias (p. ej., hemocromatosis hereditaria, deficiencia de AAT, enfermedad de Wilson y fibrosis quística).
- Criptógenas (etiología desconocida; 15-20%).

El alcoholismo y la infección por el virus de la hepatitis C, a menudo en combinación, son la causa de la mayor parte de los casos de cirrosis.

97. ¿Es reversible la cirrosis?

La fibrosis hepática, que es la característica más prominente de la cirrosis, es irreversible. No hay ningún tratamiento médico frente a esta hepatopatía terminal. El único tratamiento de esta enfermedad invariablemente mortal es el trasplante hepático.

98. ¿Cómo se clasifican los tumores hepáticos primarios?

Los tumores se clasifican clínicamente como benignos o malignos. Según su origen celular, los tumores hepáticos se clasifican en tres grupos:

- Tumores hepatocitarios (adenoma hepatocelular, hepatoblastoma y carcinoma hepatocelular).
- Tumores de los conductos biliares (colangiocarcinoma).
- Tumores vasculares (hemangioma y angiosarcoma).

99. ¿Cuál es el tumor hepático benigno más frecuente?

Es el hemangioma. Estos tumores de tamaño pequeño están constituidos por vasos sanguíneos y se observan incidentalmente en el 7% de los hígados. Generalmente son asintomáticos y carecen de significación clínica. Los tumores más grandes son visibles en la TC y se incluyen en el diagnóstico diferencial de las lesiones nodulares hepáticas como los adenomas y la hiperplasia nodular focal.

100. ¿Cuál es el significado clínico de los adenomas hepatocelulares?

Los adenomas hepatocelulares son tumores benignos que están constituidos por hepatocitos bien diferenciados. Las células tumorales son similares a los hepatocitos normales. La mayor parte de estos tumores no causa síntomas y se diagnostica de manera incidental (p. ej., mediante TC).

Los tumores grandes descubiertos mediante TC se pueden confundir con el carcinoma hepatocelular. A pesar de que la transformación maligna de estos adenomas es infrecuente, se recomienda la resección de todos los adenomas hepáticos que tienen más de unos pocos centímetros de diámetro.

Los adenomas subcapsulares pueden estar ricamente vascularizados y tienen tendencia a la rotura. La hemorragia masiva puede causar hemoperitoneo y shock hipovolémico.

Los adenomas hepatocelulares son más frecuentes en las mujeres y se considera que están inducidos por los estrógenos. Los adenomas hepatocelulares que aparecen en las mujeres que toman anticonceptivos orales pueden presentar regresión tras la interrupción de estos medicamentos.

101. ¿Qué es la hiperplasia nodular focal (HNF)?

La HNF es un nódulo circunscrito que se observa en un hígado sin otras alteraciones. Representa un hamartoma constituido por hepatocitos dispuestos alrededor de una cicatriz fibrosa central que contiene vasos de paredes gruesas. La cicatriz y los tabiques fibrosos que irradian de la misma contienen infiltrados de linfocitos y conductos biliares proliferantes. Estos hallazgos son similares a los que se observan en la cirrosis y, por ello, la HNF también se ha denominado cirrosis localizada.

La HNF se suele diagnosticar de manera incidental en el transcurso de una intervención quirúrgica o de un estudio con TC. Se debe diferenciar de otras lesiones nodulares. La HNF no experimenta transformación maligna.

Puntos Clave: Tumores Hepáticos ☑

1. Los tumores benignos y los procesos de tipo tumoral, como el hemangioma (el tumor hepático más frecuente), el adenoma hepatocelular y la hiperplasia nodular focal, tienen una expresión clínica limitada.
2. Los tumores malignos primarios, como el carcinoma hepatocelular y el colangiocarcinoma, son mortales pero su frecuencia en Estados Unidos es baja.
3. Las metástasis hepáticas son mucho más frecuentes que los tumores hepáticos malignos primarios.
4. La alfa-fetoproteína (AFP) es un buen marcador serológico del carcinoma hepatocelular.

102. Señale los aspectos clave de la epidemiología del carcinoma hepatocelular (CHC).

El CHC, también denominado hepatoma maligno, es el tumor hepático más frecuente en todo el mundo. Los aspectos más importantes de la epidemiología de este tumor son los siguientes:

- Su incidencia muestra variaciones geográficas importantes. En Estados Unidos, la incidencia es de tres casos por cada 100.000. En diversas áreas de África (p. ej., Mozambique) y Asia (p. ej., Corea, Taiwán y la parte sur de China), su incidencia es 50 veces mayor (es decir, 150:100.000).
- La elevada incidencia del CHC en diversas áreas del mundo se correlaciona con la prevalencia del VHB y de la cirrosis secundaria a infección vírica en estos países.
- El VHB y el VHC desempeñan un papel patogénico en la carcinogénesis del CHC.
- Las aflatoxinas son carcinógenos derivados de hongos que muestran una gran difusión en algunos países en vías de desarrollo y que posiblemente también desempeñan un papel en la patogenia del CHC.
- Los varones muestran una incidencia mayor del tumor, pero la proporción entre varones y mujeres también presenta variabilidad geográfica; en Estados Unidos esta proporción es de 4:1, mientras que en diversas zonas endémicas de Asia y África es de 9:1.

103. ¿Todos los carcinomas hepatocelulares aparecen sobre hígados cirróticos?

No. La mayor parte de los casos (80%) de CHC se desarrolla sobre un contexto de cirrosis. El 20% restante se origina sobre un hígado normal o sobre un adenoma preexistente. El CHC fibrolamelar es un tumor que tiene un pronóstico mejor que el CHC clásico y que se observa característicamente en hígados no cirróticos de personas jóvenes.

104. Describa las características macroscópicas del carcinoma hepatocelular.

El CHC aparece en tres formas:

- **Unifocal:** el tumor puede aparecer en forma de una masa de gran tamaño que sustituye a parte del hígado o bien en forma de un nódulo de color y consistencia diferentes en un hígado cirrótico.
- **Multifocal:** estos tumores aparecen en forma de nódulos que afectan a diversas zonas del hígado. Los nódulos pueden estar agrupados o diseminados.
- **Infiltrativa difusa:** estos tumores infiltran difusamente el hígado y aumentan su tamaño. Las células tumorales infiltran el hígado cirrótico y se mezclan de manera imperceptible con los hepatocitos restantes.

105. Describa las características histológicas típicas del carcinoma hepatocelular.

Los CHC aparecen histológicamente como carcinomas bien diferenciados, moderadamente diferenciados o pobremente diferenciados. En los tumores bien diferenciados, las células tumorales son similares a los hepatocitos normales. Por ejemplo, las células de estos tumores pueden segregar bilis que se acumula en los canalículos intracelulares. En los tumores indiferenciados, las células son anaplásicas y solamente conservan algunos rasgos de similitud con los hepatocitos. Estas células pueden ser pequeñas y pueden presentar una proporción núcleo-citoplasma elevada; también pueden ser multinucleadas.

Las células tumorales adoptan patrones histológicos de crecimiento diversos que se describen como trabecular, seudoglandular, acinar u otros. El reconocimiento de estos patrones tiene utilidad para el diagnóstico histológico del CHC, pero carece de significación clínica.

106. ¿Tienen el mismo pronóstico todas las formas histológicas del CHC?

No. El CHC tiene generalmente un pronóstico ominoso y en la mayor parte de los casos el fallecimiento se produce antes de transcurrido 1 año desde el establecimiento del diagnóstico. Los pacientes que presentan tumores pequeños y susceptibles de resección quirúrgica constituyen el 20-30% de los casos y muestran una supervivencia mayor. En este grupo, el pronóstico mejor es el correspondiente al carcinoma fibrolamelar. Estos tumores están constituidos por células grandes y con citoplasma bien desarrollado. Las trabéculas de células tumorales están rodeadas por tejido conjuntivo denso. La resección quirúrgica del carcinoma hepatocelular fibrolamelar se acompaña de una tasa de supervivencia del 60% a los 5 años.

107. ¿Cuál es la significación de la alfa-fetoproteína (AFP) en el diagnóstico del carcinoma hepatocelular?

La AFP es una proteína segregada normalmente por los hepatocitos fetales y que solamente se encuentra en concentraciones mínimas en la sangre del adulto (<40 ng/dl). En la mayor parte (85%) de los pacientes con CHC se observa un incremento importante de las concentraciones séricas de AFP. Por ello, la AFP es un marcador serológico útil del CHC.

108. Señale los síntomas y signos más frecuentes del carcinoma hepatocelular.

▪ Dolor abdominal (por la distensión de la cápsula hepática) y fiebre (por citocinas o necrosis tumoral).

▪ Disminución del peso corporal y debilidad (el tumor se comporta como de forma parasitaria).

▪ Aumento de tamaño del hígado, que puede ser palpable.

▪ Aumento del volumen de la ascitis (oclusión de la vena porta por el tumor) y ascitis hemorrágica.

▪ Insuficiencia hepática (sustitución del parénquima hepático normal por el tumor).

▪ Hemorragias a partir de varices esofágicas o por rotura del tumor en la cavidad abdominal.

▪ Elevación de la AFP en la sangre hasta 10-100 veces su valor normal.

▪ La TC y la ecografía pueden demostrar la existencia de masas intrahepáticas.

▪ La biopsia guiada por métodos radiológicos o la biopsia quirúrgica abierta son esenciales para la tipificación histológica definitiva del tumor.

109. ¿Cómo metastatiza el carcinoma hepatocelular?

El CHC tiene tendencia a infiltrar las luces vasculares y a causar metástasis a través del torrente sanguíneo. Las metástasis hematógenas se observan con mayor frecuencia en los pulmones. También es frecuente la extensión local a los ganglios linfáticos hiliares. En los casos avanzados se suele observar diseminación intraabdominal.

110. Señale los aspectos más importantes del colangiocarcinoma.

▪ Es un adenocarcinoma que se origina a partir de los conductos biliares.

▪ Es un tumor infrecuente en Estados Unidos y afecta principalmente a las personas de edad avanzada (>60 años).

▪ Entre los factores de riesgo está la CEP; en China se ha relacionado con la infestación por *Clonorchis sinensis*.

▪ Se origina a partir de los conductos biliares intra o extrahepáticos.

▪ Los síntomas suelen ser inespecíficos.

▪ Los tumores extrahepáticos pueden dar lugar a una obstrucción biliar en las fases iniciales.

▪ El pronóstico es malo (supervivencia a los 5 años del 20-30%).

111. ¿Hay marcadores serológicos para el colangiocarcinoma?

Los colangiocarcinomas son adenocarcinomas y, de la misma forma que los adenocarcinomas de otras localizaciones, segregan antígeno carcinoembrionario. No obstante, este marcador serológico muestra niveles bajos de sensibilidad y especificidad, y, por tanto, tiene un valor limitado para el diagnóstico del colangiocarcinoma y para diferenciar este tumor de otros adenocarcinomas que pueden metastatizar en el hígado.

112. ¿Es esencial la biopsia hepática para el establecimiento de un diagnóstico definitivo de colangiocarcinoma?

Sí. La biopsia hepática es necesaria para determinar las características de la masa hepática identificada clínicamente. El colangiocarcinoma presenta el aspecto histológico de un adenocarcinoma y se puede diferenciar fácilmente del carcinoma hepatocelular. Por desgracia, el colangiocarcinoma no siempre se puede diferenciar de otros adenocarcinomas (p. ej., carcinoma pancreático o colónico) que pueden metastatizar en el hígado. Dado que las metástasis por adenocarcinoma son más frecuentes que el adenocarcinoma hepático primario, en estos pacientes siempre se debe llevar a cabo la búsqueda de un tumor primario.

113. ¿Son frecuentes las metástasis hepáticas?

Los tumores metastásicos en el hígado son mucho más frecuentes que los tumores hepáticos primarios, y en Estados Unidos las metástasis constituyen el tumor hepático maligno más frecuente. Las razones de esta elevada incidencia de metástasis no han sido plenamente aclaradas, pero algunas son obvias:

- **Flujo sanguíneo:** el hígado es un órgano ricamente vascularizado que recibe sangre procedente de la vena porta y de la aorta. Así, muchas células tumorales que circulan en el torrente sanguíneo alcanzan este órgano.
- **Sinusoides:** las aberturas o fenestraciones existentes en los sinusoides permiten que las células tumorales salgan de la circulación con mayor facilidad que a través de las paredes continuas de los capilares.
- **Un terreno fértil:** el hígado proporciona los nutrientes y un entorno generalmente «amistoso» para el crecimiento de las células tumorales.

114. ¿En qué se diferencian las metástasis hepáticas de los tumores hepáticos primarios?

Las metástasis tienen generalmente las características siguientes:

- Son múltiples, más que solitarias.
- Son esféricas, más que irregulares.
- Muestran una depresión central debido a la necrosis isquémica de su centro («umbilicación» de los nódulos tumorales en el estudio macroscópico).
- Las metástasis solitarias por adenocarcinoma del sistema gastrointestinal (GI) o del páncreas no se pueden diferenciar fácilmente del colangiocarcinoma primario del hígado.

Tracto Biliar

115. ¿Cuáles son las enfermedades más importantes del tracto biliar?

- Cálculos biliares.
- Inflamación (colecistitis aguda y crónica y colangitis).
- Tumores malignos.

116. Señale los aspectos clínicos más importantes de los cálculos biliares.

▪ Constituyen la enfermedad más frecuente del tracto biliar; su prevalencia es elevada: 10-20% de los varones adultos y 30-40% de las mujeres adultas.

▪ Macroscópicamente y a través del análisis bioquímico se pueden reconocer dos tipos:

- Cálculos de colesterol (80%).
- Cálculos pigmentados de bilirrubina (20%).

▪ Presentan variaciones geográficas y son más frecuentes en los norteamericanos nativos que en otros grupos étnicos.

Puntos Clave: Tracto Biliar ☑

1. Los cálculos biliares y la inflamación relacionada con los mismos son las enfermedades más importantes de la vesícula biliar y de los conductos biliares extrahepáticos.
2. Los tumores malignos del sistema biliar son infrecuentes, afectan a personas de edad avanzada y tienen un pronóstico malo.

117. ¿Cuáles son los factores de riesgo para los cálculos biliares de colesterol?

Los factores de riesgo son las seis «F»:

- Sexo femenino *(**F**emale).*
- Cuarenta o más años de edad *(**F**orty and above)*.
- Mujeres fértiles (multíparas) *(**F**ertile [multiparous])*.
- Personas obesas *(**F**at)*.
- **F**latulencia (enfermedad intestinal o malabsorción).
- Tendencia familiar *(**F**amilial),* incluyendo una incidencia elevada en algunos grupos raciales (p. ej., los norteamericanos nativos).

118. ¿Cuáles son las características de los cálculos de colesterol?

Por definición, los cálculos de colesterol contienen más de un 50% de colesterol. Son los cálculos que se observan característicamente en las personas obesas y su incidencia aumenta con la edad. Aparecen en dos formas:

- Los cálculos puros de colesterol son infrecuentes. Generalmente son grandes, solitarios y esféricos, parecidos a un huevo de pájaro. Son duros y, si se rompen en fragmentos múltiples, muestran una estructura interna cristalina y amarillenta.
- Los cálculos mixtos de colesterol constituyen la mayor parte de los cálculos que se observan clínicamente. Están constituidos predominantemente por colesterol, aunque también contienen cantidades variables de bilirrubina y de sales de calcio. Generalmente, estos cálculos son múltiples y el 85% de ellos son radiotransparentes, de manera que no se pueden observar en la radiología convencional.

119. Describa las características de los cálculos pigmentarios.

Los cálculos pigmentarios son negros o marrones:

- Los cálculos de color negro están constituidos por bilirrubinato, fosfato y carbonato cálcico, con cantidades muy escasas de colesterol. Generalmente son múltiples, pequeños y friables. Estos cálculos se forman en el transcurso de las anemias hemolíticas crónicas como la anemia drepanocítica y la talasemia.
- Los cálculos de color marrón están constituidos por bilirrubinato cálcico, ácidos grasos y colesterol, pero no contienen fosfato ni carbonato cálcico. Estos cálculos se forman en el transcurso de las infecciones bacterianas que dan lugar a desconjugación de la bilirrubina, y también en los cuadros de estasis biliar prolongada.

120. ¿Cuáles son las características de la colecistitis aguda?

La colecistitis aguda es una enfermedad frecuente. Sus características típicas son las siguientes:

- Las mujeres se afectan con mayor frecuencia que los varones.
- Se asocia a cálculos biliares en el 90% de los casos, pero también puede ser acalculosa (10%).
- La obstrucción se continúa con una infección bacteriana secundaria en algunos casos; el patógeno más frecuente es *Escherichia coli*.
- Los síntomas típicos son dolor de inicio agudo en el cuadrante abdominal superior derecho (hipocondrio derecho), fiebre y leucocitosis; generalmente se inicia tras una comida copiosa.
- En aproximadamente el 20% de los pacientes se observa una ictericia leve debido a la oclusión del conducto colédoco por cálculos pequeños.
- Desde el punto de vista anatomopatológico, la vesícula está dilatada debido a la obstrucción del conducto cístico; su pared está edematosa y pueden existir exiliados fibrinosos en la serosa (si la inflamación es transmural).
- Hay signos microscópicos de inflamación purulenta (neutrófilos) en la mucosa o en capas más profundas de la pared.
- La recuperación se observa en el 90% de los casos, cuando se elimina la obstrucción del flujo de bilis.

121. ¿Qué es la colecistitis crónica?

Esta enfermedad inflamatoria frecuente afecta más a las mujeres que a los varones. Es el resultado de episodios repetidos de colecistitis aguda o de irritación crónica con cálculos biliares. Clínicamente cursa con un dolor inespecífico en el cuadrante abdominal superior derecho que aparece 1-2 horas después de las comidas.

Se asocia a cálculos biliares en el 90% de los casos. En el 30% de los casos se detectan bacterias (generalmente, *E. coli*), pero se consideran una forma de infección secundaria de una vesícula biliar previamente alterada.

Las características anatomopatológicas son las siguientes:

- Cálculos biliares en la luz.
- Barro biliar (bilis intensamente viscosa con microconcreciones).
- Mucosa edematosa localmente ulcerada o indurada.
- La pared de la vesícula biliar puede estar engrosada y fibrosada (dura).
- El estudio microscópico revela la presencia de infiltrados inflamatorios crónicos y de extensión de los senos mucosos hasta la capa muscular (los denominados senos de Rokitansky-Aschoff).

122. ¿Cuáles son las complicaciones de la colecistitis aguda, de la colecistitis crónica y de la colelitiasis?

Las complicaciones de estos procesos se deben a la diseminación de las bacterias o a la rotura de la vesícula biliar, y son las siguientes:

- Sobreinfección bacteriana con diseminación local (colangitis).
- Diseminación bacteriana a través de la sangre (sepsis).
- Perforación con absceso subhepático o peritonitis bacteriana.
- Empiema (acumulación de material purulento en una vesícula obstruida).
- Formación de fístulas entre la vesícula biliar y el intestino (fístula colecistoentérica).
- Íleo por cálculos biliares debido a la retención de un cálculo en el intestino; estos cálculos suelen ser grandes y alcanzan el intestino a través de una fístula colecistoentérica (el conducto colédoco es demasiado estrecho como para permitir el paso de estos grandes cálculos).

123. Describa en qué consiste la «vesícula en porcelana».

Este término se utiliza para denominar a las vesículas biliares que presentan una pared gruesae incrustada por concreciones de calcio. Característicamente, estas vesículas biliares están aumentadas de volumen y presentan una pared rígida, gruesa y blanquecina. Estas alteraciones son consecuencia de una inflamación transmural crónica que induce una fibrosis intensa durantela fase de reparación. La cicatrización de la pared, en combinación con la calcificación distrófica, transforma la vesícula biliar en una especie de «bolsa de porcelana». Las concreciones de calcio se pueden observar en las radiografías convencionales.

124. Señale las características del carcinoma de la vesícula biliar.

▪ Es una forma infrecuente de cáncer. (Representa únicamente el 5% de los tumores malignos gastrointestinales.)

▪ Es más frecuente en las mujeres que en los varones.

▪ Afecta a personas de edad avanzada (edad media, 65 años).

▪ Se asocia a cálculos biliares en el 90% de los casos.

▪ La «vesícula en porcelana» (colecistitis crónica fibrosada y con incrustaciones de calcio) es un proceso de riesgo alto para el carcinoma de la vesícula biliar.

▪ Distribución racial (es la misma que la de los cálculos de la vesícula biliar): es más frecuente en algunos norteamericanos nativos, como los indios pima.

▪ Es un adenocarcinoma en el 90% de los casos y un carcinoma epidermoide en el 10%. (El carcinoma epidermoide se origina a partir de áreas de metaplasia escamosa en cuadros de colecistitis crónica y de colelitiasis.)

▪ Tiene un pronóstico malo (supervivencia a los 5 años del 5%).

125. Señale las características del carcinoma del conducto colédoco.

- Es una forma infrecuente de cáncer.
- La proporción entre varones y mujeres es de 1:1.
- No se asocia a cálculos biliares.
- La ictericia es el signo inicial de la enfermedad (incluso los tumores de tamaño pequeño causan obstrucción).
- Es un adenocarcinoma en el 100% de los casos.
- Tiene un pronóstico malo (supervivencia a los 5 años del 35%).

Páginas En Internet

1. http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/liverdiseases.html
2. http://library.med.utah.edu/WebPath/LIVEHTML/LIVERIDX.html
3. http://www.hepatitis-central.com/hcv/
4. http://www.mayoclinic.com/health/liver-cancer/DS00399

Bibliografía

1. Batts, K.P.; Ludwig, J., Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting, *Am J Surg Pathol* **19** (1995) 1409-1417.
2. Czaja, A.J., Autoimmune liver disease, *Curr Opin Gastroenterol* **23** (2007) 255-262.
3. Czaja, A.J.; Carpenter, H.A., Optimizing diagnosis from the medical liver biopsy, *Clin Gastroenterol Hepatol* **5** (2007) 898-907.
4. De Grien, P.C.; Gores, G.J.; LaRusso, N.F.; *et al.*, Biliary tract cancer, *N Engl J Med* **341** (1999) 1368-1378.
5. Guidotti, L.G.; Chisari, F.V., Immunobiology and pathogenesis of viral hepatitis, *Annu Rev Pathol* **1** (2006) 23-61.
6. Pang, R.W.; Poon, R.T., From molecular biology to targeted therapies for hepatocellular carcinoma: the future is now, *Oncology* **72** (Suppl 1) (2007) 30–44.
7. Tilg, H.; Diehl AM, Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis, *N Engl J Med* **343** (2000) 1467-1476.
8. Walsh, K.; Alexander G, Alcoholic liver disease, *Postgrad Med J* **76** (2000) 280-286.

Capítulo 14. El Páncreas

Ivan Damjanov, MD, PhD

1. Cite las enfermedades más frecuentes de las enzimas producidas por el páncreas exocrino.

Los acinos pancreáticos segregan más de 20 enzimas digestivas. Estas enzimas se liberan en respuesta a un estímulo, que puede ser neurógeno u hormonal con hormonas polipeptídicas, como la colecistocinina. Los trastornos más importantes de las enzimas son:

- Alteraciones del desarrollo.
- Pancreatitis aguda y crónica.
- Tumores.
- Diabetes.

Puntos Clave: El Páncreas ☑

1. El páncreas es una glándula exocrina unida al duodeno que también contiene células endocrinas que producen insulina, glucagón y otras hormonas polipeptídicas.
2. Las tres enfermedades más importantes del páncreas son: pancreatitis, carcinoma pancreático y diabetes.

Alteraciones Del Desarrollo

2. Describa el páncreas anular.

En esta anomalía la cabeza del páncreas rodea al duodeno. Un páncreas de morfología anómala puede estrechar el duodeno e interferir con el paso de alimentos.

3. ¿Qué es el páncreas divisum?

En esta anomalía hay dos páncreas separados, cada uno de ellos unido al duodeno por un conducto separado. Esta anomalía es el resultado de la fusión incompleta de los dos primordios pancreáticos fetales (órganos rudimentarios).

4. ¿Dónde se encuentra con más frecuencia tejido pancreático aberrante?

Se pueden encontrar acinos e islotes pancreáticos en cualquier otra parte del tracto gastrointestinal en el 2% de la población. Tales estructuras normales pero de localización anómala (coristomas) se encuentran con mayor frecuencia en el duodeno y en el estómago. Estas lesiones suelen ser hallazgos casuales que se descubren durante el estudio histológico de órganos gastrointestinales resecados o biopsiados por otros motivos. Masas más grandes se pueden confundir con tumores.

Inflamación

5. ¿Qué es la pancreatitis aguda?

La pancreatitis aguda es en la mayoría de los casos una inflamación estéril (no infecciosa) del páncreas mediada químicamente, causada por lesión del páncreas exocrino. Sucede de dos formas:

- **Pancreatitis intersticial o edematosa:** esta inflamación leve se caracteriza por edema y ensanchamiento de los espacios intersticiales, que contienen células inflamatorias dispersas. No hay necrosis de células acinares o ésta es mínima. La pancreatitis intersticial es relativamente frecuente en personas gravemente enfermas, en varios tipos de shock y tras operaciones prolongadas. Se puede reconocer por el leve aumento de enzimas pancreáticas en sangre. No requiere tratamiento y cura espontáneamente.
- **Pancreatitis aguda hemorrágica:** se trata de un trastorno grave, potencialmente mortal e infrecuente.

6. Describa la patogenia de la pancreatitis aguda hemorrágica.

La pancreatitis aguda hemorrágica es un proceso inflamatorio agudo causado por la destrucción mediada por enzimas tanto del tejido pancreático como de las zonas vecinas. El suceso clave es la activación inapropiada de las enzimas digestivas pancreáticas dentro de los conductos y acinos del páncreas exocrino. Las enzimas activadas actúan sobre las células pancreáticas, produciendo la liberación adicional de enzimas digestivas hacia el tejido intersticial y áreas peripancreáticas y los vasos sanguíneos.

7. Describa la secuencia de un caso hipotético que cause una pancreatitis aguda.

Se piensa que la activación inapropiada de enzimas dentro del páncreas que causa su autodigestión sucede de la siguiente forma (fig. 14-1):

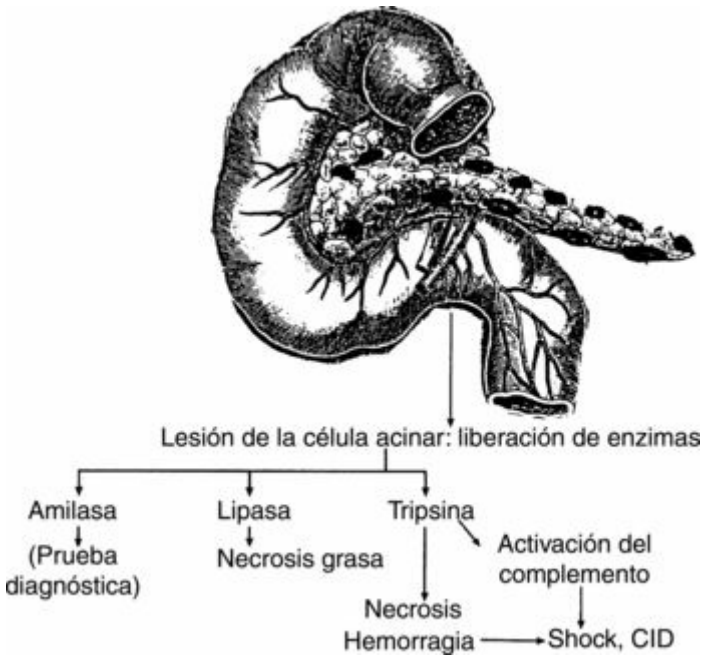


Figura 14-1. Pancreatitis aguda. La mayoría de los hallazgos patológicos se relacionan con la acción de las enzimas liberadas por los conductos y acinos pancreáticos dañados. CID, coagulación intravascular diseminada.

- Obstrucción de las porciones terminales del conducto coledocopancreático.
- Reflujo de bilis hacia los conductos pancreáticos.
- Presión aumentada dentro de la porción excretora del páncreas, que invierte el flujo de los jugos pancreáticos ricos en bicarbonato de vuelta hacia los acinos.
- Activación de enzimas líticas pancreáticas en los conductos pequeños y acinos.
- Rotura de las células acinares lesionadas, que liberan enzimas digestivas hacia los espacios intersticiales y tejidos peripancreáticos.
- Autodigestión de moléculas de proteínas, lípidos y carbohidratos de las células que forman el páncreas, el tejido adiposo peripancreático y los vasos sanguíneos.

8. Cite las causas más frecuentes de pancreatitis aguda.

La mayoría de los casos de pancreatitis aguda hemorrágica (>80%) tienen relación con enfermedades del tracto biliar y el alcoholismo. Se sabe que los cálculos biliares obstruyen el colédoco y, por tanto, producen reflujo de bilis hacia el páncreas. Se cree que el alcohol causa espasmo del esfínter de Oddi, que también puede producir reflujo.

9. Cite otras causas exógenas de pancreatitis.

▪ Fármacos. (Se sabe que más de 100 medicamentos producen pancreatitis, pero ocurre con mayor frecuencia en pacientes que toman azatioprina y mercaptopurina [el 2% de los pacientes puede tener pancreatitis leve]. Los corticoides y los estrógenos en dosis altas también se asocian con mayor incidencia de pancreatitis.)

▪ Traumatismos (p. ej., lesiones por el cinturón de seguridad).

▪ Cirugía. (Los cirujanos se abstienen de operar o palpar el páncreas, a menos que sea esencial para el tratamiento.)

▪ Procedimientos diagnósticos. (La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica [CPRE] utilizada para visualizar conductos pancreáticos y obtener muestras citológicas puede lesionar el páncreas. No se recomienda realizar biopsias por aspiración con aguja fina diagnósticas del páncreas.)

▪ Sepsis.

▪ Hipotensión (p. ej., shock tras sangrado masivo).

▪ Virus (virus de las paperas, citomegalovirus, especialmente en el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida [SIDA]).

10. Cite las principales causas endógenas de pancreatitis aguda.

▪ **Hiperlipidemia:** la obesidad es un factor de riesgo conocido, pero no se entiende del todo el mecanismo exacto de la lesión pancreática. Se cree que los ácidos grasos pueden lesionar las células acinares. La hiperlipidemia endógena (especialmente la tipo V) también se asocia con aumento de la incidencia de pancreatitis aguda.

▪ **Hipercalcemia:** se piensa que el calcio elevado activa la tripsina en el páncreas.

▪ **Pancreatitis familiar:** la causa de esta enfermedad es desconocida.

▪ **Pancreatitis idiopática:** puede ocurrir sin ninguna causa aparente y supone el 10% de los casos; es la causa más común de pancreatitis (después del alcohol y la enfermedad biliar).

11. ¿Cuáles son las características anatomopatológicas macroscópicas de la pancreatitis aguda hemorrágica?

▪ Se observa un aumento de tamaño del páncreas, que está focalmente hemorrágico o necrótico.

▪ Necrosis del tejido adiposo alrededor del páncreas o del omento: la necrosis grasa produce formación de jabones. Estos focos se ven blancos, semejantes a la tiza.

▪ En casos graves se encuentra ascitis. El líquido es turbio, amarillo-pardusco o teñido de sangre.

12. Describa los hallazgos histológicos en la pancreatitis aguda.

▪ **Necrosis de los acinos, conductos pancreáticos y vasos sanguíneos:** en estos lugares anatómicos los componentes celulares pierden sus contornos y núcleos.

▪ **Necrosis grasa:** las células adiposas se vuelven mal definidas y pierden su estructura interna. El campo entero aparece azulado debido al depósito de sales de calcio. Las partículas de jabones de calcio aparecen como agregados azul oscuro o material amorfo.

▪ **Hemorragia:** la sangre infiltra los tejidos.

▪ **Inflamación aguda:** los neutrófilos invaden el tejido necrótico. En etapas tardías los neutrófilos son reemplazados por macrófagos y toda la zona experimenta fibrosis.

13. ¿Cuáles son las complicaciones locales más importantes de la pancreatitis aguda hemorrágica?

▪ **Seudoquistes:** la necrosis masiva produce necrosis licuefactiva del tejido, que queda rodeado por tejido de granulación. Éste se transforma en una cicatriz fibrosa que contiene un líquido lleno de enzimas pancreáticas.

▪ **Abscesos:** la infección sobreañadida a la necrosis pancreática causa la formación de abscesos. Se asocia a alta mortalidad.

▪ **Ascitis hemorrágica:** el sangrado se produce por la lesión enzimática de los vasos sanguíneos.

14. ¿Cuáles son las complicaciones sistémicas a distancia de la pancreatitis aguda hemorrágica?

▪ **Shock:** es multifactorial, pero sobre todo debido al aumento de la permeabilidad vascular causada por la acción de las enzimas pancreáticas.

▪ **Coagulación intravascular diseminada:** la lesión endotelial causada por las enzimas pancreáticas circulantes produce trombos de fibrina y plaquetas en los vasos pequeños.

▪ **Síndrome de dificultad respiratoria del adulto:** es una manifestación del shock, pero también se desarrolla a causa de la lesión enzimática de las unidades alveolocapilares en los pulmones. La lesión alveolocapilar se acompaña del paso facilitado de líquidos hacia el alveolo (edema pulmonar) y por la formación de membranas hialinas.

▪ **Fallo renal:** es sobre todo una consecuencia del shock y de otras complicaciones.

▪ **Necrosis grasa subcutánea:** se desarrollan focos de necrosis grasa de forma imprevisible, que están relacionados con la acción de las enzimas lipolíticas que han entrado en la circulación.

15. ¿Cuáles son los signos y síntomas típicos de la pancreatitis aguda hemorrágica?

- Dolor abdominal intenso de comienzo brusco.
- Dolor prominente en el cuadrante superior izquierdo del abdomen; se puede irradiar hacia la espalda.
- Náuseas y vómitos, agravados por la ingesta.
- Malestar general con fiebre, sudoración, taquipnea y taquicardia.

16. ¿Qué enzimas aparecen en concentraciones altas en sangre durante un ataque de pancreatitis aguda hemorrágica?

▪ **Amilasa:** es un marcador sensible de pancreatitis aguda, especialmente si el aumento es 4 veces superior a los valores normales. La amilasa aparece en sangre horas después del comienzo de la lesión pancreática. Sin embargo, la hiperamilasemia no es específica de la pancreatitis aguda y puede ser de origen extrapancreático. Por ejemplo, tras cirugía cardíaca el 30% de los pacientes tiene hiperamilasemia, el 50% de la cual procede de las glándulas salivales. Las trompas de Falopio también contienen amilasa y ésta puede elevarse en embarazos extrauterinos.

▪ **Lipasa:** aparece elevada en sangre algún tiempo después, pero es más específica que la amilasa.

▪ **Tripsina:** esta enzima es la más específica y sensible de la lesión pancreática, pero su medida requiere la utilización de radioinmunoanálisis, que no está disponible en todos los hospitales.

17. ¿Qué otras pruebas dan resultados anómalos en la pancreatitis aguda?

▪ **Leucocitosis:** esto es evidente, ya que la pancreatitis se asocia con la movilización de neutrófilos, que infiltran el tejido necrótico.

▪ **Hipocalcemia:** la necrosis grasa produce formación local de jabones de calcio y este proceso consume el calcio de la sangre, causando típicamente hipocalcemia 2 a 4 días después del comienzo de la pancreatitis aguda.

▪ **Amilasa urinaria elevada:** la amilasa se excreta en la orina, lo que produce una disminución de la concentración de la amilasa sérica 2 a 4 días después del comienzo de la pancreatitis aguda. Los niveles de amilasa en orina se elevan desde el segundo día en adelante, y pueden permanecer elevados durante 7 a 10 días. Esta prueba tiene poca especificidad y sensibilidad.

▪ **Aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa y fosfatasa alcalina elevadas:** el aumento de estas enzimas refleja lesión hepática y colestasis, especialmente en pacientes que tienen colelitiasis.

18. ¿Qué otras pruebas y estudios se deberían realizar en pacientes sospechosos de tener una pancreatitis aguda hemorrágica?

▪ **Radiología:** la radiología simple es importante para excluir la rotura de una úlcera (aire visible), pero se debe usar la tomografía computarizada (TC) para demostrar el aumento de tamaño del páncreas con sufusiones hemorrágicas.

▪ **Ascitis:** el líquido debería ser analizado bioquímicamente, porque puede contener cantidades aumentadas de enzimas pancreáticas. El líquido extraído también se debería cultivar para bacterias, ya que la infección tiene mal pronóstico y se debe tratar inmediatamente.

Puntos Clave: Inflamación Pancreática ☑

1. En el 80% de los casos la pancreatitis aguda se relaciona con la ingesta de alcohol y enfermedades biliares.
2. El seudoquiste pancreático es una consecuencia de la necrosis masiva en la pancreatitis aguda.
3. La pancreatitis crónica se asocia con insuficiencia pancreática y mala absorción, caracterizada por esteatorrea.

19. ¿Cuál es la evolución de la pancreatitis aguda hemorrágica?

La mayoría de los pacientes se recuperan si se tratan correctamente. La mortalidad es del 10%, pero puede ser alta en niños (25%). Son factores de mal pronóstico: la edad avanzada, la leucocitosis intensa (>16.000), la disminución del hematocrito, el aumento de la glucemia y el aumento de las pruebas funcionales hepáticas. La disminución del calcio sérico y de la PaO_2 y el aumento del nitrógeno ureico en sangre son también signos de enfermedad grave.

20. ¿Qué es la pancreatitis crónica?

La pancreatitis crónica es una inflamación crónica con fibrosis que produce una pérdida progresiva de la función pancreática. El páncreas disminuye de tamaño, es firme y con frecuencia muestra calcificaciones.

Histológicamente hay:

- Inflamación crónica persistente constituida por infiltrados de linfocitos, macrófagos y células plasmáticas.
- Fibrosis, calcificación y concreciones intraductales.
- Pérdida y atrofia de acinos, con preservación parcial de conductos e islotes de Langerhans.
- Dilatación quística de conductos distales al estrechamiento por tejido fibroso.

21. ¿Cuáles son las causas de la pancreatitis crónica?

La pancreatitis crónica suele ser el resultado de ataques recurrentes de pancreatitis aguda. La causa más frecuente es el alcoholismo crónico. En pacientes no bebedores la causa suele permanecer desconocida y la enfermedad se considera idiopática. Causas menos frecuentes incluyen fibrosis quística del páncreas, pancreatitis crónica familiar y «pancreatitis crónica tropical».

22. ¿Cuáles son las características clínicas de la pancreatitis crónica?

▪ Dolor persistente en la parte alta del abdomen que se irradia a la espalda, con frecuencia precipitado por el alcohol (estos síntomas tienen relación con la afectación de los nervios por la fibrosis).

▪ Malabsorción debida a la insuficiencia pancreática: esteatorrea y deficiencia de vitaminas A, D, E y K.

▪ Diabetes mellitus (se desarrolla diabetes secundaria en el 30-40% de los pacientes).

▪ Hallazgo radiológico de calcificaciones y conductos distorsionados por CPRE.

23. ¿Cuál es la evolución habitual de la pancreatitis crónica?

La pancreatitis crónica es una enfermedad debilitante, incurable. Los pacientes sufren de dolor incesante, malabsorción, adelgazamiento y diabetes, pero pueden vivir mucho tiempo. Globalmente la mortalidad acumulada es del 3% anual. La mayoría de los pacientes muere de infecciones intercurrentes o de otras complicaciones del alcoholismo crónico.

Tumores

24. ¿Cómo se clasifican los tumores pancreáticos en función de su célula de origen?

- Tumores ductales (90%).
- Tumores insulares (5%).
- Tumores acinares (2%).
- Otros (p. ej., tumores del tejido conjuntivo).

25. ¿Qué frecuencia tiene el cáncer pancreático?

▪ La incidencia es 10:100.000 y está aumentando.

▪ Es el segundo cáncer más frecuente del tracto gastrointestinal y la quinta causa más frecuente de muerte por cáncer.

▪ Aproximadamente 25.000 personas mueren anualmente de carcinoma de páncreas, lo que supone el 6% de todas las muertes por cáncer.

▪ Es la cuarta causa más frecuente de muerte relacionada con cáncer en Estados Unidos en varones y la quinta en mujeres.

26. ¿A quién afecta el carcinoma de páncreas?

▪ La mayoría de los pacientes son ancianos (>60 años); el tumor es poco común antes de los 50 años.

▪ Varones y mujeres se ven afectados casi por igual (relación varón:mujer de 1,3:1).

▪ No se ha identificado una causa definida.

▪ Fumar cigarrillos eleva el riesgo 2,5 veces.

▪ La pancreatitis crónica eleva el riesgo 9 veces, pero ya que es una enfermedad poco común, supone sólo un pequeño número de los cánceres.

▪ La dieta rica en grasas y baja en verduras eleva el riesgo 1,4 veces.

27. ¿Cuáles son las características anatomopatológicas del carcinoma de páncreas?

▪ Masas blanquecinas induradas que aumentan ciertas zonas del páncreas (se pueden confundir con pancreatitis crónica).

▪ La cabeza se ve afectada con mayor frecuencia (60%), pero puede aparecer en cualquier parte del páncreas.

▪ Histológicamente se trata de un adenocarcinoma con estroma desmoplásico.

Puntos Clave: Tumores ☑

1. Los adenocarcinomas que surgen de los conductos suponen el 90% de las neoplasias pancreáticas.
2. El carcinoma del páncreas es una enfermedad incurable del anciano.
3. Los tumores de los islotes producen síntomas endocrinos.

28. ¿Cuáles son las características clínicas del carcinoma del páncreas?

- El dolor suele ser el primer síntoma. Puede ser vago pero persistente y habitualmente progresivo.
- Aparecen pérdida de peso, anorexia y cansancio.
- Se ve ictericia.
- En ocasiones surge una tromboflebitis superficial migratoria (signo de Trousseau).

29. ¿Cuáles son las mejores pruebas diagnósticas para el carcinoma de páncreas?

▪ La ecografía y la TC proporcionan habitualmente la evidencia de la masa.

▪ La CPRE se utiliza para visualizar los conductos y obtener células para citopatología.

▪ La exploración quirúrgica se utiliza para obtener tejidos para el diagnóstico final y determinar si el tumor es operable.

▪ No hay buenos marcadores serológicos. El antígeno carcinoembrionario está elevado en sangre, pero no es útil para el diagnóstico (demasiado inespecífico).

30. ¿Cuál es el pronóstico del carcinoma de páncreas?

El pronóstico es muy malo y únicamente el 10% de los pacientes sobrevive 2 años.

31. ¿Hay tumores benignos del páncreas?

Sí, pero son infrecuentes. Los tumores de esta clase incluyen los cistoadenomas seroso y mucinoso.

32. Cite las características más importantes de los tumores endocrinos del páncreas.

▪ Los tumores endocrinos son poco frecuentes. La incidencia es 1:1 millón.

▪ La histología comprende nidos y cordones de células uniformes con núcleos redondeados y moderada cantidad de citoplasma (idénticos a los carcinoides bronquiales o intestinales).

▪ Histológicamente, los tumores benignos no se pueden distinguir de los malignos. El único signo definitivo de que un tumor es maligno es la metástasis.

▪ La mayoría (75%) son tumores de bajo grado de malignidad (excepto los insulinomas, que son benignos en el 90%).

▪ Segregan hormonas que producen síndromes típicos.

▪ Los tumores se clasifican según la función secretora de sus células:

- Insulinomas (tumores de células beta).
- Glucagonomas (tumores de células alfa).
- Gastrinomas.
- Somatostatinomas.
- VIPomas (tumores secretores de polipéptido vasoactivo).
- PPomas (tumores secretores de polipéptido pancreático).

33. ¿Cuáles son las características del insulinoma?

- Es el tumor endocrino más frecuente del páncreas.
- La mayoría son pequeños (<3 cm).
- Suelen ser benignos (90%), rara vez malignos (10%).
- Segregan insulina hacia la sangre y causan episodios de hipoglucemia.
- El estroma del tumor puede contener amiloide (de la precursora amilina).

34. ¿Cuáles son los síntomas del insulinoma?

Hipoglucemia de comienzo brusco, que se reconoce por los síntomas siguientes (tríada de Whipple):

- Sudoración.
- Desvanecimientos, visión borrosa y pérdida de conciencia.
- Restablecimiento tras el consumo de azúcar.

35. ¿Cuáles son las características del gastrinoma?

- Es el segundo tumor endocrino más frecuente del páncreas.
- La mayoría (80%) son de bajo grado de malignidad.
- Se originan a partir de células madre (los islotes normales no contienen células secretoras de gastrina).
- Tumores similares se pueden desarrollar en el duodeno.
- La hipergastrinemia se asocia con hipersecreción de HCl en el estómago.
- El síndrome de Zollinger-Ellison es la presentación clínica típica.

36. ¿Cuáles son las características del síndrome de Zollinger-Ellison?

▪ Tumores secretores de gastrina (el 80% están localizados en el páncreas, el 15% en el duodeno y el 5% en otras localizaciones).

▪ Hipergastrinemia (demostrable en la sangre).

▪ Ulceras pépticas, solitarias o múltiples. El diagnóstico del síndrome de Zollinger-Ellison se sospecha si las úlceras:

- Son múltiples.
- Están en localizaciones inusuales (p. ej., yeyuno, divertículo de Meckel).
- Son resistentes a la terapia habitual de las úlceras.
- Ocurren en el marco de la neoplasia endocrina múltiple.

37. ¿Cuáles son las características del síndrome del glucagonoma?

- Aumento de los niveles de glucagón en sangre.
- Diabetes leve o hiperglucemia.
- Eritema migratorio necrolítico (característico).
- Trombosis venosa o anemia de etiología desconocida.

38. ¿Cuáles son los síntomas producidos por el VIPoma?

Niveles aumentados de polipéptido intestinal vasoactivo (VIP) en sangre que se asocian con síntomas típicos del síndrome de Verner-Morrison, también conocido como síndrome WDHA (diarrea acuosa, hipopotasemia y aclorhidria).

39. ¿Cuáles son los síntomas producidos por el somatostatinoma?

Niveles sanguíneos aumentados de somatostatina que se asocian con la inhibición de la función de otras células insulares. Los signos y síntomas incluyen:

- Diabetes leve.
- Hipoclorhidria gástrica.
- Esteatorrea.
- Formación de cálculos biliares.

40. ¿Cuáles son las características del cuadro llamado neoplasia endocrina múltiple-1 (MEN-1)?

- Tumor pituitario.
- Tumor paratiroideo o hiperplasia.
- Gastrinoma del páncreas (síndrome de Zollinger-Ellison).

41. ¿Cuáles son las características del cuadro llamado MEN-2A?

- Carcinoma medular del tiroides.
- Feocromocitoma.
- Adenoma paratiroideo.

42. ¿Cuáles son las características del cuadro llamado MEN-2B?

Además de todas las características del MEN-2A, hay también neuromas mucocutáneos (p. ej., en la lengua).

43. ¿Qué es la diabetes mellitus?

La diabetes mellitus es un trastorno metabólico complejo, caracterizado por hiperglucemia debida a la carencia de insulina o a la resistencia tisular a la acción de la insulina. Se debe distinguir de la diabetes insípida, una enfermedad hipotalámica/neurohipofisaria producida por una carencia de hormona antidiurética (ADH). En lenguaje común, el término *diabetes* significa diabetes mellitus.

44. ¿Qué frecuencia tiene la diabetes?

▪ La diabetes es una de las enfermedades metabólicas crónicas más frecuentes:

• Afecta al 2% de la población de Estados Unidos (5 millones de personas).

• Su incidencia aumenta con la edad (el 10% de los afectados tienen >70 años).

45. ¿Cuál es la diferencia entre diabetes primaria y secundaria?

- La diabetes primaria no tiene una causa obvia:
  - Supone el 95% de todos los casos.
  - Se reconocen dos tipos clínicos: tipo 1 (insulinodependiente) y tipo 2 (no insulinodependiente).
- La diabetes secundaria (5%) está producida por:
  - Lesiones destructivas del páncreas (p. ej., pancreatitis crónica).
  - Enfermedades endocrinas (p. ej., síndrome de Cushing, síndrome del glucagonoma y acromegalia).
  - Fármacos (p. ej., diuréticos como las tiazidas).
  - Síndromes genéticos (p. ej., síndrome de Turner o síndrome de Down).

Puntos Clave: Diabetes Mellitus ☑

1. La diabetes se caracteriza por hiperglucemia, glucosuria y alteraciones metabólicas complejas.
2. La diabetes tipo 2 es la forma más frecuente de la enfermedad.
3. La diabetes afecta a los vasos sanguíneos y por tanto a todo el cuerpo, pero las complicaciones afectan con mayor frecuencia al corazón, riñones, ojos y nervios periféricos.

46. Compare la diabetes tipo 1 y tipo 2.

Véase la tabla 14-1.

TABLA 14-1 Características de la diabetes tipo 1 y tipo 2

Característica	Tipo 1	Tipo 2
Prevalencia	Menos frecuente (15%)	Más frecuente (85%)
Comienzo: edad y modo	<20 años/comienzo brusco	>30 años/comienzo gradual
Genética	Relacionada con HLA	No relacionada con HLA
Gemelos (monocigóticos)	50% discordantes	90% concordantes
Cetoacidosis	Frecuente	Infrecuente
Células beta en islotes	Disminuidas	Normales
Insulina en sangre	Disminuida	Normal o aumentada
Anticuerpos a la insulina	Sí	No
Tratamiento	Insulina	Dieta, otros fármacos hipoglucémicos

47. ¿Desempeñan los mecanismos inmunitarios un papel en la patogenia de la diabetes?

Los mecanismos inmunitarios han sido implicados en la patogenia de la diabetes tipo 1. Se asume que las células T citotóxicas destruyen los islotes de Langerhans, causando una falta absoluta de insulina. La diabetes tipo 1 se asocia con varias enfermedades autoinmunitarias. Estos pacientes tienen también anticuerpos frente a la insulina y las células beta de los islotes. No se conoce el papel exacto de los mecanismos inmunitarios en la patogenia de la enfermedad ni la naturaleza del suceso que estimula o inicia el fenómeno autoinmunitario.

48. ¿Todos los diabéticos son obesos?

No. Los pacientes que sufren diabetes tipo 1 no son obesos, pero la mayoría (80%) de los que tienen diabetes tipo 2 son obesos. La obesidad agrava la diabetes. Se asume que la obesidad contrarregula los receptores de insulina de los adipocitos y células musculares esqueléticas, disminuyendo la unión a la insulina. Sin embargo, no todos los pacientes con diabetes tipo 2 son obesos, lo que indica que la obesidad no es la causa de la diabetes; sólo aumenta la probabilidad de desarrollarla en personas susceptibles genéticamente.

49. Cite las complicaciones principales de la diabetes.

La diabetes afecta a las membranas basales, de forma más notable en los vasos sanguíneos grandes y pequeños. Las complicaciones más importantes de este trastorno son:

- Aterosclerosis.
- Hipertensión arterial.
- Nefropatía diabética.
- Retinopatía diabética.
- Neuropatía periférica.
- Cataratas.

50. ¿Por qué la diabetes se asocia con aumento de la susceptibilidad a infecciones?

- El aumento de la glucosa en los tejidos y en los líquidos corporales proporciona condiciones favorables al crecimiento de bacterias.
- La diabetes perjudica la función de los neutrófilos.
- La angiopatía causada por la diabetes produce isquemia tisular, y los tejidos isquémicos son más propensos a la infección.

51. ¿Cuáles son las características clínicas de la diabetes mellitus?

- Hiperglucemia.
- Glucosuria y poliuria osmótica.
- Polidipsia (aumento de la ingesta de agua debido a la sed).
- Aumento de la incidencia de infecciones (p. ej., infecciones urinarias y cutáneas).
- Visión borrosa.
- Parestesias.

52. ¿Cómo se diagnostica la diabetes?

- Análisis de orina: glucosa en orina.
- Hiperglucemia: superior a 140 mg/dl (en ayunas) en dos momentos separados.
- Prueba de tolerancia a la glucosa.
- Concentración de insulina en sangre (baja en el tipo 1).

Paginas En Internet

1. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed
2. http://www-medlib.med.utah.edu/WebPath/webpath.html#MENU
3. http://www.pathguy.com

Bibliografía

Wilson, J.S., Alcohol-induced pancreatic injury, *Best Pract Res Clin Gastroenterol* **17** (2003) 593-612.

2. Atkinson, M.A.; Maclaren, N.K., The pathogenesis of insulin-independent diabetes mellitus, *N Engl J Med* **331** (1994) 1428-1436.
3. Clark, C.M. Jr.; Lee, D.A., Prevention and treatment of the complications of diabetes mellitus, *N Engl J Med* **332** (1995) 1210-1217.
4. Fogel, E.L.; Sherman, S, Acute biliary pancreatitis: When should the endoscopist intervene?*Gastroenterology* **125** (2003) 229-235.
5. Kim, H.J.; Kim, M.H.; Bae, J.S.; *et al.*, Idiopathic acute pancreatitis, *J Clin Gastroenterol* **37** (2003) 238-250.
6. Roy, P.K.; Venzon, D.J.; Shojamanesh, H.; *et al.*, Zollinger–Ellison syndrome, *Medicine* **79** (2000) 379-411.
7. Steer, M.L.; Waxman, I.; Freedman, S, Chronic pancreatitis, *N Engl J Med* **332** (1995) 1482-1490.
8. Steinberg, W.; Tenner, S., Acute pancreatitis, *N Engl J Med* **330** (1994) 1198-1210.
9. Werner, J.; Uhl, W.; Hartwig, W.; *et al.*, Modern phase-specific management of acute pancreatitis, *Dig Dis* **21** (2003) 38-45.

Capítulo 15. Riñones y Sistema Urinario

Ivan Damjanov, MD, PhD

1. Señale cuáles son las enfermedades renales más importantes.

- Trastornos congénitos.
- Glomerulopatías.
- Enfermedades tubulointersticiales. (El 1% de todos los estadounidenses desarrolla cálculos renales a lo largo de su vida.)
- Enfermedades vasculares y circulatorias.
- Tumores.

2. Indique cuáles son los principales síndromes clínicos renales.

- Síndrome nefrítico agudo.
- Síndrome nefrótico.
- Hematuria asintomática, proteinuria asintomática o ambas.
- Insuficiencia renal aguda.
- Insuficiencia renal crónica.
- Alteraciones tubulares renales.
- Infecciones urinarias.
- Uropatías obstructivas.
- Cálculos urinarios.
- Tumores.

3. ¿Cuáles son las alteraciones analíticas principales en la uremia?

La uremia es un conjunto de alteraciones clínicas y analíticas que aparece en los pacientes con insuficiencia renal terminal. Las alteraciones analíticas clave reflejan la excreción insuficiente de los productos de degradación y de los minerales, y son:

- Azoemia (incremento del nitrógeno ureico sanguíneo [BUN] y de la creatinina debido a la disminución de la excreción renal).
- Alteraciones electrolíticas (retención de sodio, potasio y fosfato, con alteraciones secundarias en la concentración del calcio, que inicialmente son bajas pero que también pueden estar aumentadas).
- Acidosis.
- Anemia (anemia normocítica debida a deficiencia de eritropoyetina).
- Prolongación del tiempo de hemorragia (secundaria a defectos funcionales de las plaquetas).

Puntos Clave: Causas de Las Enfermedades Renales ☑

1. Las causas principales de las enfermedades renales son las siguientes: congénitas, inmunitarias, metabólicas, infecciosas, circulatorias y tumorales.
2. La enfermedad renal poliquística autosómica dominante es la nefropatía congénita clínicamente significativa más frecuente.

4. ¿Cuáles son las características clínicas más frecuentes de la uremia?

En la uremia se pueden observar manifestaciones clínicas correspondientes a la práctica totalidad de los órganos, tales como:

- Trastornos cardiopulmonares:
  - Hipertensión arterial.
  - Insuficiencia cardíaca congestiva.
  - Peritonitis urémica.
- Trastornos gastrointestinales:
  - Náuseas y disminución del apetito.
  - Esofagitis, gastritis y enteritis crónicas.
- Trastornos neuromusculares:
  - Debilidad muscular.
  - Neuropatía periférica funcional.
  - Encefalopatía.
- Alteraciones cutáneas:
  - «Cristalización urémica».
  - Dermatitis crónica y prurito.
  - Color cetrino (acúmulo cutáneo de urocromos).
- Alteraciones óseas:
  - Osteodistrofia renal.
  - Osteomalacia u osteoporosis.

5. ¿Cuáles son las características del síndrome nefrítico agudo?

Clásicamente, el síndrome nefrítico aparece al cabo de 1-2 semanas de padecer una infección del tracto respiratorio superior causada por estreptococos. Desde el punto de vista clínico se caracteriza por:

- **Oliguria:** consecuencia de la disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG).
- **Hematuria:** debida a la rotura o el incremento de la porosidad de la membrana basal glomerular (MBG) alterada. La hematuria glomerular da lugar a una orina de color marrón-rojizo («de tipo caldo de carne»). En el estudio microscópico del sedimento urinario se pueden observar hematíes. El sedimento también contiene hematíes fragmentados y distorsionados, así como cilindros hemáticos.
- **Proteinuria:** refleja el incremento de la permeabilidad de la MBG. La cantidad de proteínas que se observa en la orina puede estar aumentada o disminuida.
- **Edema generalizado:** es una complicación de la hipoalbuminemia. Suele ser más prominente en la cara («párpados hinchados») debido al edema periorbitario, pero también puede afectar a las cavidades corporales y los órganos internos. La somnolencia que muestran los niños afectados está relacionada parcialmente con el edema cerebral.
- **Hipertensión arterial:** se debe a la disminución de la TFG, con la consiguiente liberación de renina.
- **Disminución de los factores del complemento en la sangre:** esta alteración analítica refleja el consumo de los factores del complemento, que se unen a complejos inmunológicos circulantes que se depositan en los glomérulos.
- **Azoemia:** la elevación del BUN y de la creatinina en la sangre, así como las alteraciones de los electrólitos (p. ej., la hipernatremia), se deben a la disminución de la excreción de estas sustancias en la orina.

6. Indique las características del síndrome nefrótico.

▪ **Proteinuria:** es masiva y típicamente alcanza el «rango nefrótico» (es decir, >3,5 g/día).

▪ Hipoalbuminemia (<3 g/dl).

▪ **Edema generalizado:** se debe a la hipoalbuminemia y a la disminución de la presión oncótica plasmática.

▪ **Hiperlipemia:** se debe principalmente al incremento en la concentración de lipoproteínas de densidad baja (LDL, *low density lipoproteins*) y a la lipiduria (aparición de cilindros grasos en la orina).

▪ Los pacientes afectados presentan tendencia a las infecciones y a las complicaciones trombóticas debido a la pérdida urinaria de las proteínas séricas implicadas en la inmunidad y en la coagulación.

7. ¿Cuáles son las características clínicas de la insuficiencia renal aguda?

La insuficiencia renal aguda se inicia rápidamente y se desarrolla a lo largo de varios días o semanas. Se suele caracterizar por un deterioro irreversible de la función renal, oliguria (o anuria), azoemia y alteraciones electrolíticas. La mayor parte de los pacientes se recuperan, pero en algunos la afectación es irreversible. Estos pacientes pueden fallecer o requerir diálisis («riñones artificiales») para sobrevivir.

8. ¿Cuáles son las causas de la insuficiencia renal aguda?

Se definen tres tipos de insuficiencia renal: prerrenal, renal y posrenal. Véase la tabla 15-1.

TABLA 15-1 Etiología de la insuficiencia renal aguda

Tipo de insuficiencia renal	Patogenia	Enfermedad clínica
Prerrenal Pérdida de sangre	Disminución de la perfusión renal Hemorragia masiva	Insuficiencia cardíaca congestiva
Renal Nefritis tubulointersticial Vasculitis Necrosis tubular tóxica	Glomerulopatía Reacción a medicamentos Granulomatosis de Wegener Intoxicación por mercurio	Glomerulonefritis aguda
Posrenal Obstrucción de la pelvis renal Obstrucción ureteral Obstrucción vesical/uretral	Obstrucción intratubular Nefrolitiasis Cálculos urinarios Hiperplasia prostática	Nefropatía aguda por urato

9. ¿Cómo evoluciona la insuficiencia renal crónica?

La insuficiencia renal crónica se desarrolla de manera lenta y poco aparente. Se debe a una pérdida gradual y progresiva de la función renal normal. En la mayor parte de los casos, el cuadro sigue cuatro fases secuenciales:

- **Disminución de la reserva renal:** estos pacientes no muestran signos clínicos ni analíticos de enfermedad renal (el BUN y la creatinina son normales). Las pruebas analíticas adicionales revelan una disminución significativa del aclaramiento de creatinina y puede aparecer azoemia si aparecen enfermedades intercurrentes.
- **Insuficiencia renal leve:** estos pacientes presentan una disminución del aclaramiento de creatinina (20-50% del valor normal) y muestran signos de reducción de la función tubular. Las alteraciones analíticas son azoemia, anemia y oliguria.
- **Insuficiencia renal grave:** estos pacientes muestran una disminución intensa del aclaramiento de creatinina (<20% del valor normal), edema, acidosis metabólica, hipocalcemia y signos multisistémicos por la uremia.
- **Insuficiencia renal terminal:** estos pacientes presentan un aclaramiento de creatinina casi indetectable (<5% del valor normal), además de los signos clínicos de la uremia.

10. Defina las alteraciones en el volumen de la orina.

▪ **Anuria:** se caracteriza por la disminución de la eliminación de orina (<100 ml/día), lo que refleja que existe una lesión renal.

▪ **Oliguria:** se define como una disminución de grado moderado en la eliminación de orina (<400 ml/día). Este volumen de orina es insuficiente para la excreción de la carga osmolar que debe eliminarse cada día. Se observa con frecuencia en el contexto clínico y puede deberse a insuficiencia renal prerrenal, intrínseca o posrenal.

▪ **Poliuria:** se define como un incremento del volumen de la orina (>3 l de orina al día). Puede ser debida a un aporte excesivo de líquidos (p. ej., cerveza), diuresis osmótica (p. ej., diabetes mellitus), pérdidas excesivas de líquidos (p. ej., diabetes insípida) o alteración de la concentración tubular (p. ej., necrosis tubular). La poliuria se observa característicamente durante la fase de recuperación de la necrosis tubular renal. (Nota: se debe a que los túbulos renales en regeneración no pueden concentrar la orina.)

11. ¿Cuáles son las características de la infección del tracto urinario (ITU)?

La ITU se caracteriza por bacteriuria y piuria (presencia de bacterias y leucocitos en la orina). Desde el punto de vista clínico, la bacteriuria se define como la presencia de 100.000 bacterias o más por ml de orina en cultivo. El recuento de los leucocitos se lleva a cabo con el estudio microscópico del sedimento urinario. El diagnóstico de infección bacteriana urinaria con afectación de los riñones o el tracto urinario bajo se establece en los pacientes con signos de irritación urinaria, tenesmo o dolor, y en aquellos en los que el análisis de orina muestra más de 100.000 colonias por ml. Si la orina contiene más de 100.000 colonias bacterianas por ml pero el paciente no muestra síntomas clínicos, el diagnóstico es el de bacteriuria asintomática.

Trastornos Congénitos Del Riñón

12. Describa las nefropatías congénitas más frecuentes.

La enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ERPAD) es la nefropatía congénita más frecuente. Su incidencia es de un caso por cada 800 personas y la padece aproximadamente el 10% de los pacientes que requieren diálisis renal como tratamiento de mantenimiento. La ERPAD también se denomina poliquistosis renal del adulto y suele ser asintomática durante la niñez, ya que, a pesar de que es congénita, se diagnostica generalmente durante la edad adulta. La displasia renal es la nefropatía congénita que se diagnostica con mayor frecuencia durante la lactancia y la niñez.

13. ¿Cuáles son las características anatomopatológicas de la displasia renal quística?

Esta alteración congénita puede ser uni o bilateral. Se debe a un trastorno en la diferenciación y la morfogénesis del metanefros, el esbozo de los riñones fetales. Histológicamente, el parénquima de estos riñones alterados está constituido por nefronas inmaduras que a menudo muestran signos de dilatación quística. Los túbulos y los glomérulos están rodeados por mesénquima inmaduro y por células heterólogas (p. ej., cartílago o músculo estriado). En el estudio macroscópico, los riñones afectados muestran aumento de tamaño y características quísticas. Se puede asociar a obstrucción ureteropélvica y a otras anomalías del tracto urinario inferior.

14. Describa las manifestaciones clínicas de la displasia renal quística.

La displasia quística unilateral, que es más frecuente que la forma bilateral, se suele descubrir mediante la palpación abdominal de una masa patológica. Junto con el nefroblastoma (tumor de Wilms) y el neuroblastoma suprarrenal, es una de las tres situaciones con masas abdominales palpables que se diagnostica con mayor frecuencia en los lactantes y los niños pequeños.

La displasia quística bilateral, que se asocia a menudo a otras alteraciones del tracto urinario, se manifiesta inicialmente por insuficiencia renal durante el período neonatal o la primera niñez.

15. ¿Cuáles son las diferencias entre las enfermedades renales poliquísticas autosómica dominante y autosómica recesiva?

Las comparaciones entre las enfermedades renales poliquísticas autosómica dominante y autosómica recesiva se ilustran en la figura 15-1 y se recogen en la tabla 15-2.

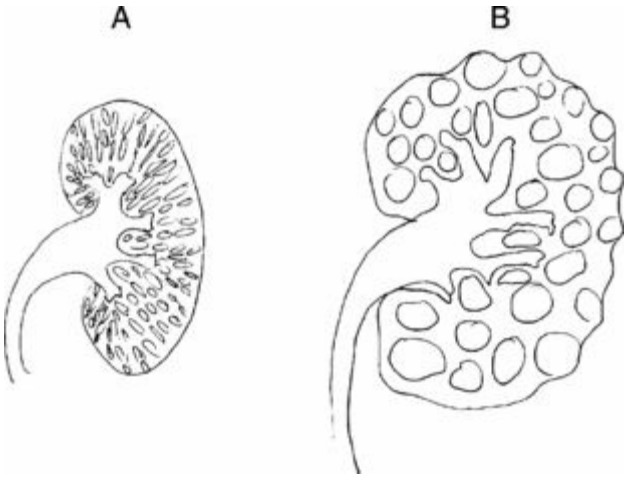


Figura 15-1. Enfermedad renal poliquística (ERP). **A,** ERP autosómica recesiva. En la superficie de corte se observan quistes pequeños y uniformes que explican el aspecto esponjoso del riñón moderadamente aumentado de tamaño. La afectación renal es simétrica. **B,** ERP autosómica dominante. Se observan quistes grandes rellenos de líquido que distorsionan la arquitectura renal. Están afectados ambos riñones, que pueden alcanzar un tamaño extremadamente grande.

TABLA 15-2 Enfermedad RENAL poliquística (ERP) autosómica dominante y autosómica recesiva

Característica	ERP autosómica dominante	ERP autosómica recesiva
Incidencia	Frecuente (1:800)	Infrecuente (1:15.000)
Transmisión hereditaria	Autosómica dominante	Autosómica recesiva
Genes	Genes de la policistina (*PKD1* = 85%)	Fibrinocistina, *PKHD1*
Bilateral	Sí	Sí
Aspecto macroscópico	Riñones quísticos grandes (>1.000 g)	Aumento de tamaño simétrico y con aspecto en esponja (100-200 g)
Quistes	Grandes (originados en cualquier tipo de túbulo)	Pequeños (originados en los túbulos colectores)
Síntomas	Lactancia, niñez	Edad adulta (>35 años)
Alteraciones asociadas	Enfermedad poliquística hepática (20%); aneurismas saculares en las arterias cerebrales	Quistes pequeños en los conductos biliares; fibrosis hepática

Glomerulopatías

16. ¿Cuál es la diferencia entre las enfermedades glomerulares primarias y secundarias?

La clasificación tradicional de las enfermedades glomerulares en glomerulopatías primarias o primitivas y secundarias es arbitraria y no siempre convincente. Las glomerulopatías que afectan predominante o selectivamente a los glomérulos se denominan primarias.

Las glomerulopatías primarias son, por ejemplo:

- Glomerulopatía con cambios mínimos (nefrosis lipoide).
- Glomerulonefritis membranosa primaria.
- Glomerulonefritis postestreptocócica aguda.

Las glomerulopatías secundarias aparecen en el curso de enfermedades sistémicas, tales como:

- Enfermedades inmunitarias (p. ej., lupus eritematoso sistémico).
- Trastornos metabólicos (p. ej., diabetes mellitus).
- Enfermedades hereditarias (p. ej., enfermedad de Fabry).
- Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

17. Señale los cinco síndromes glomerulares principales.

- Síndrome nefrítico agudo.
- Glomerulonefritis rápidamente progresiva.
- Síndrome nefrótico.
- Insuficiencia renal crónica.
- Hematuria/proteinuria asintomática.

18. ¿Qué células contribuyen a la hipercelularidad glomerular en la glomerulonefritis?

La hipercelularidad glomerular puede ser debida a la proliferación de células endógenas o al exudado de células inflamatorias transportadas por la sangre. Morfológicamente, esta hipercelularidad puede ser intracapilar (es decir, las células se localizan en el interior de los capilares y en las áreas mesangiales) o extracapilar (es decir, las células se localizan en el espacio urinario delimitado por la cápsula de Bowman). Estos acúmulos extracapilares de células se denominan semilunas. Desde el punto de vista patogénico, la hipercelularidad glomerular puede ser debida a:

- **Proliferación celular:** de células mesangiales, endoteliales y, en ocasiones, parietales.
- **Exudación:** neutrófilos, monocitos (macrófagos) y, en ocasiones, linfocitos.
- **Formación de semilunas:** acúmulo de células epiteliales con capacidad de proliferación y que revisten la cápsula de Bowman, junto con exudados constituidos por macrófagos. (Los fibroblastos pueden crecer en los espacios urinarios, en los que se introducen desde el exterior a través de las zonas de rotura de la cápsula de Bowman.)

Puntos Clave: Glomerulopatías ☑

1. Las enfermedades glomerulares pueden causar síndrome nefrítico o nefrótico, insuficiencia renal crónica o tan sólo alteraciones bioquímicas de grado menor.
2. Las glomerulonefritis primitivas son con frecuencia enfermedades de mecanismo inmunológico.
3. Las enfermedades glomerulares aparecen a menudo en el transcurso de enfermedades sistémicas como la diabetes, la hipertensión o la amiloidosis.

19. ¿Cuál es la diferencia entre las glomerulopatías segmentarias y globales por un lado y focales y difusas por otro?

Dado que muchas de las glomerulonefritis primitivas tienen una causa desconocida, a menudo se clasifican en función de sus características histológicas. Las alteraciones histológicas se pueden subdividir en las siguientes:

- **Global:** afectación de todo el glomérulo.
- **Segmentaria:** afectación de una parte del glomérulo.
- **Difusa:** afectación de todos los glomérulos.
- **Focal:** afectación de sólo parte de los glomérulos.

Según esta nomenclatura, la glomerulonefritis leve del lupus eritematoso sistémico (LES) se clasifica como segmentaria y focal, lo que quiere decir que sólo están afectados algunos glomérulos y que en los glomérulos afectados solamente se observan alteraciones patológicas en algunas zonas, mientras que las demás son normales.

20. Describa dos formas de lesión glomerular asociada a anticuerpos.

▪ **Anticuerpos frente a los antígenos endógenos de la MBG:** este mecanismo explica la lesión renal en el síndrome de Goodpasture, una enfermedad caracterizada por la presencia de autoanticuerpos frente al colágeno tipo IV.

▪ **Anticuerpos frente a antígenos no glomerulares:** los complejos antígeno-anticuerpo que se observan en los glomérulos pueden ser debidos a dos mecanismos patogénicos: la formación in situ o el depósito intraglomerular de inmunocomplejos circulantes.

• La formación de inmunocomplejos in situ se debe a la unión de los anticuerpos circulantes al antígeno «implantado» en la membrana basal del glomérulo. Este mecanismo explica la aparición de las lesiones glomerulares en la glomerulonefritis postestreptocócica. Se asume que los antígenos estreptocócicos quedan implantados o fijados en la MBG durante la infección, de manera que tras la formación de los anticuerpos éstos reaccionan con los antígenos fijados en los glomérulos formando inmunocomplejos.

• Los inmunocomplejos circulantes son complejos antígeno-anticuerpo que se forman a partir de antígenos solubles y de los anticuerpos correspondientes que existen en el torrente sanguíneo. La sangre transporta estos inmunocomplejos hasta los glomérulos, en donde normalmente se filtra. Debido a que los inmunocomplejos preformados son agregados grandes de proteínas que no pueden atravesar la MBG, quedan «atrapados» en los lados subepitelial y subendotelial de la MBG, es decir, en la lámina densa de la MBG. Este tipo de depósito de inmunocomplejos se observa característicamente en el LES.

21. ¿Qué patrón de tinción se observa en los glomérulos mediante microscopia con inmunofluorescencia en la glomerulonefritis con anticuerpos frente a la MBG?

Las técnicas de inmunofluorescencia se llevan a cabo usando anticuerpos de conejo o ratón marcados con fluoresceína que tienen capacidad de reconocer antígenos humanos. El uso de dichos anticuerpos frente a las inmunoglobulinas (Ig) G permite demostrar el depósito de estas inmunoglobulinas. En la glomerulonefritis típica con anticuerpos frente a la MBG, tal como la que se observa en el síndrome de Goodpasture, la IgG se une de manera difusa a todas las moléculas de colágeno tipo IV existentes en la MBG. La tinción con IgG antihumana da lugar a un patrón lineal (es decir, los anticuerpos marcados con fluoresceína revisten las MBG).

22. ¿Qué patrón de tinción glomerular se observa mediante microscopia con inmunofluorescencia en la glomerulonefritis por inmunocomplejos circulantes?

Los inmunocomplejos circulantes forman depósitos granulares a lo largo de la membrana basal. Característicamente, este tipo de glomerulonefritis se observa en el LES. Según cuál sea el tamaño, la solubilidad y la carga eléctrica de los inmunocomplejos, éstos pueden quedar «adheridos» en las regiones endotelial, intramembranosa o subepitelial de la MBG o bien en las áreas mesangiales.

23. Describa la localización de los inmunocomplejos en los glomérulos de los riñones con nefropatía membranosa.

La glomerulopatía membranosa es una enfermedad inmunológica en la que los inmunocomplejos dan lugar a un patrón granular y uniforme sobre la MBG (generalmente se denomina «patrón en jorobas y socavones»). La localización subepitelial (epimembranosa) de estos antígenos indica que se pueden formar localmente por la reacción entre los anticuerpos y un antígeno local existente en las prolongaciones podocíticas (megalina o gp-330), o bien por la implantación de inmunocomplejos circulantes preformados.

24. ¿En qué partes del glomérulo se pueden observar complejos antígeno-anticuerpo mediante microscopia electrónica en las diversas formas de glomerulonefritis?

Según su localización, los inmunocomplejos se clasifican de la forma siguiente:

- Subepiteliales o «jorobas» (p. ej., la glomerulonefritis aguda).
- Depósitos granulares epimembranosos (p. ej., la nefropatía membranosa o la forma membranosa de la nefritis lúpica).
- Subendoteliales (p. ej., la nefritis lúpica y la glomerulonefritis membranoproliferativa).
- Intramembranosos (p. ej., la nefritis lúpica).
- Mesangiales (p. ej., la nefropatía IgA y la nefritis lúpica).

Véase la figura 15-2.

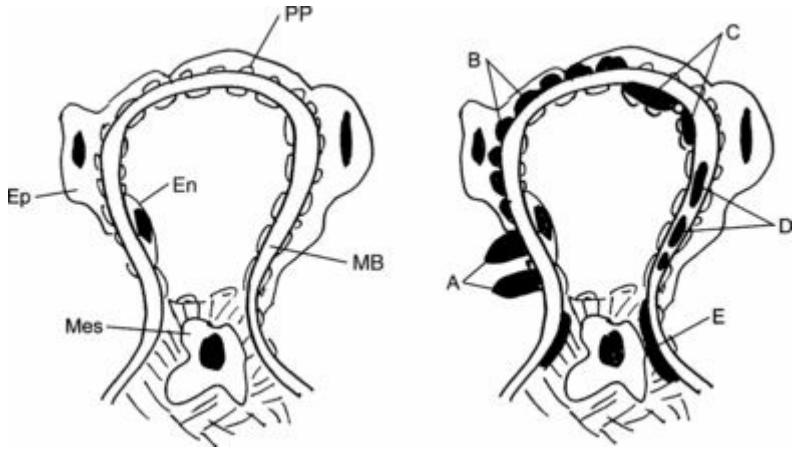


Figura 15-2. Enfermedades de los riñones de base inmunitaria. Localización característica de los inmunocomplejos tal como se observa con el microscopio electrónico. Se incluye el esquema correspondiente a un asa capilar normal para comparación. *Izquierda,* glomérulo normal. La membrana basal (MB) está revestida en el lado capilar por una célula endotelial fenestrada (En). En el lado urinario, la MB está cubierta por las prolongaciones de los podocitos (PP) de la célula epitelial (Ep). Las células mesangiales (Mes) están rodeadas por la matriz y no alcanzan la MB capilar. *Derecha,* depósitos de inmunocomplejos en el glomérulo. **A,** «Jorobas» subepiteliales grandes típicas de la glomerulonefritis postestreptocócica y de otras formas de glomerulonefritis postinfecciosa aguda. **B,** Depósitos subepiteliales en «jorobas y socavones» típicos de la nefropatía membranosa. **C,** Depósitos subendoteliales típicos del lupus eritematoso sistémico (LES). **D,** Los depósitos intramembranosos se observan en muchas enfermedades inmunológicas, principalmente en el LES y en la glomerulonefritis membranoproliferativa. **E,** Los depósitos mesangiales se observan en la nefropatía por inmunoglobulina A (enfermedad de Berger) y en el LES.

25. ¿Por qué la lesión inmunológica de la MBG causa proteinuria?

La proteinuria se debe a:

▪ **Aumento de la permeabilidad de la MBG sin interrupción de la barrera de filtración:** se debe a las alteraciones fisicoquímicas complejas secundarias al efecto de los factores del complemento activados, las enzimas y las citocinas. Se producen alteraciones en la composición bioquímica y en las cargas eléctricas de la MBG, así como en el tamaño de los poros internos que actúan como canales normales para el paso de las proteínas.

▪ **Rotura de la MBG:** se asocia generalmente al paso de proteínas plasmáticas (p. ej., fibrinógeno) y hematíes hacia el espacio urinario. Clínicamente, esta proteinuria se asocia a hematuria. La polimerización del fibrinógeno con formación de fibrina en el interior del espacio urinario de los glomérulos se puede reconocer en forma de una necrosis fibrinoide de las asas capilares o mediante la formación inicial de semilunas epiteliales, respecto a las cuales la fibrina constituye el armazón básico.

26. ¿Qué células participan en la lesión glomerular inducida por anticuerpos?

Neutrófilos polimorfonucleares, linfocitos (incluyendo linfocitos T y linfocitos citolíticos naturales), plaquetas y células glomerulares residentes (especialmente las células mesangiales).

27. Indique los mediadores solubles de la inflamación que contribuyen a la lesión glomerular mediada por anticuerpos.

En los glomérulos inflamados se han identificado la mayor parte de los mediadores de la inflamación que se mencionan en el capítulo correspondiente a la inflamación:

- Los factores del complemento activados actúan como fragmentos quimiotácticos y favorecen el paso de neutrófilos y macrófagos. El complemento también puede aumentar la permeabilidad de la MBG y dar lugar a lesiones mecánicas a través del «complejo de ataque de membrana» (complejo C5-C9 terminal).
- Las citocinas (especialmente la interleucina-1 y el factor de necrosis tumoral) y las quimiocinas participan en el reclutamiento de las células inflamatorias y en su activación, además de contribuir directamente a la lesión de la MBG. El factor de crecimiento de transformación-beta estimula la síntesis de matriz extracelular y contribuye a la glomerulosclerosis en las fases avanzadas de la enfermedad.
- Los factores de crecimiento, como el factor de crecimiento derivado de plaquetas, estimulan la proliferación de las células mesangiales.
- En el sistema de la coagulación, la fibrina y la trombina pueden activar las plaquetas, los hematíes y las células glomerulares locales, y también pueden lesionar la MBG.
- Las prostaglandinas, el óxido nitroso y la endotelina actúan sobre las células endoteliales, mesangiales y epiteliales, y pueden desempeñar una función importante en la regulación del flujo sanguíneo a través del glomérulo inflamado.

28. ¿Cuáles son los signos histológicos que indican la progresión a la cronicidad de la enfermedad glomerular?

▪ **Glomerulosclerosis segmentaria y focal:** es una alteración secundaria que tiene lugar en los glomérulos relativamente poco afectados de un riñón que ha perdido muchas nefronas. Los glomérulos normales reciben una mayor cantidad de sangre y muestran hipertrofia. Las alteraciones hemodinámicas en los glomérulos sobrecargados y aumentados de tamaño dan lugar a una hialinización segmentaria de las asas capilares y, a consecuencia de la esclerosis, a una estenosis progresiva de su luz.

▪ **Lesión tubulointersticial:** la lesión tubular da lugar a una hialinización de las membranas basales tubulares y a una atrofia de las células tubulares, lo que se asocia a la pérdida de sus funciones específicas. Los espacios intersticiales peritubulares aumentan de tamaño y muestran modificaciones en su composición bioquímica. En los espacios intersticiales aparecen células de inflamación crónica, sobre todo linfocitos. Los factores que dan lugar a la lesión tubulointersticial son la isquemia distal a los glomérulos esclerosados, las reacciones inmunitarias concomitantes frente a los antígenos compartidos y la lesión bioquímica secundaria a la retención de metabolitos y minerales (p. ej., fosfato, calcio o amoníaco).

29. Indique las características histológicas de la glomerulonefritis aguda.

La glomerulonefritis aguda es una glomerulonefritis exudativa y proliferativa endocapilar. Con microscopia óptica se puede observar lo siguiente:

- Hipercelularidad de los glomérulos, que se debe a la exudación de células inflamatorias (neutrófilos y macrófagos) y a la proliferación de células glomerulares endógenas.
- Ampliación de las áreas mesangiales debido al incremento en las células del mesangio.
- Estenosis de los capilares y disminución del flujo sanguíneo a través de los glomérulos (hay menos hematíes en los capilares glomerulares).
- Presencia de hematíes en el espacio urinario y en la luz de los túbulos (un signo definitivo de que la hematuria es de origen glomerular).
- Cilindros proteicos y de hematíes en la luz de los túbulos (debido a los efectos combinados de la proteinuria y la hematuria glomerulares).
- Pueden existir edema e inflamación intersticiales (lo que indica que todo el riñón reacciona frente a la lesión inmunológica de los glomérulos).

30. Describa la causa más frecuente de la glomerulonefritis postinfecciosa.

Los estreptococos beta-hemolíticos del grupo A *(Streptococcus pyogenes)* causan el 90% de todos los casos de glomerulonefritis. La glomerulonefritis aparece característicamente al cabo de 1-4 semanas de una faringitis estreptocócica o de la infección cutánea (impétigo) causada por alguna de las cepas nefritogénicas de este microorganismo. En ocasiones se pueden observar las mismas alteraciones clínicas y anatomopatológicas tras una infección estafilocócica e incluso tras diversas infecciones víricas, como las causadas por los virus de las hepatitis B y C o por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Véase la figura 15-3.

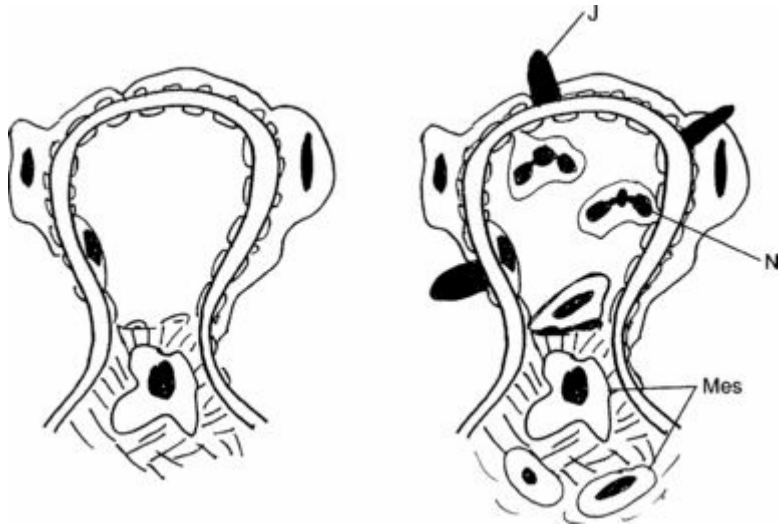


Figura 15-3. Glomerulonefritis postestreptocócica. *Izquierda,* glomérulo normal. *Derecha,* glomerulonefritis postestreptocócica. El glomérulo presenta una celularidad excesiva y contiene neutrófilos (N) y un incremento en el número de células mesangiales (Mes). Los grandes depósitos de inmunocomplejos forman protrusiones en el lado subepitelial de la membrana basal, con configuración en «joroba» (J).

31. ¿A qué corresponden las «jorobas subepiteliales» y cómo se pueden observar?

Las «jorobas» subepiteliales representan depósitos epimembranosos de inmunocomplejos en la MBG y aparecen en la glomerulonefritis postinfecciosa. Se pueden observar con el microscopio electrónico. Estas protrusiones representan solamente la «punta del iceberg», en el sentido de que son los únicos inmunocomplejos visibles ultraestructuralmente. La microscopia con inmunofluorescencia demuestra que los glomérulos contienen otros muchos inmunocomplejos que posiblemente no son lo suficientemente densos como para ser observados mediante microscopia electrónica. Estos inmunocomplejos más pequeños se localizan en las áreas mesangiales y en la membrana basal, y se distribuyen de manera irregular.

32. ¿Cuáles son los síntomas y signos de la glomerulonefritis postestreptocócica aguda?

La glomerulonefritis aguda clásica es una enfermedad infantil. Cursa generalmente con fiebre, náuseas, oliguria, hematuria, cilindros de hematíes en la orina (granulosos), proteinuria leve (generalmente < 1 g/día), edema palpebral e hipertensión arterial de grado leve a moderado.

Glomerulonefritis atípica es el término utilizado para la enfermedad en el adulto. El inicio puede ser lento o bien puede aparecer un cuadro súbito de hipertensión o edema acompañado de signos bioquímicos de azoemia.

33. ¿Por qué está disminuida la concentración sérica del factor C3 del complemento en la glomerulonefritis aguda postestreptocócica?

Los inmunocomplejos que se depositan en los glomérulos activan el complemento a través de la vía clásica y pueden agotar los factores séricos del complemento. El factor C3 es la proteína del complemento que se consume en las vías clásica y alterna del complemento y, por tanto, se utiliza para evaluar las concentraciones séricas de todo el sistema del complemento. También están reducidas enel plasma otras proteínas del complemento, pero no es necesario determinarlas si se evalúa el factor C3.Cuando la enfermedad desaparece, también se normalizan las concentraciones del factor C3.

34. ¿Cuáles son la evolución característica y las posibles consecuencias a largo plazo de la glomerulonefritis aguda postestreptocócica?

Esta enfermedad tiene un pronóstico mejor en los niños que en los adultos:

- Niños:
  - El 90% se recupera al cabo de 2-3 meses tras la administración de un tratamiento conservador dirigido hacia el mantenimiento del equilibrio del sodio y el agua.
  - Entre el 5 y el 8% sufre una glomerulonefritis persistente o subaguda de intensidad mucho más leve, con alteraciones en la orina durante 6-8 meses.
  - Menos del 1% de los pacientes desarrolla una glomerulonefritis rápidamente progresiva.
  - En el 1-2% de los pacientes se produce una progresión lenta hacia la glomerulonefritis crónica.
- Adultos:
  - El 60% se recupera con rapidez.
  - Entre el 3 y el 5% desarrolla una glomerulonefritis rápidamente progresiva.
  - El 30% de los pacientes presenta un cuadro persistente de proteinuria, hematuria o ambas de grado leve, así como hipertensión arterial.

35. ¿Cuál es el sustrato histológico de la glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) o glomerulonefritis con semilunas?

La GNRP se asocia con la formación de semilunas. Las semilunas que afectan a más del 50% de los glomérulos constituyen un signo de lesión glomerular grave que generalmente se inicia en forma de una glomerulonefritis segmentaria y focal necrosante. La lesión glomerular da lugar a la rotura de la MBG, lo que permite la entrada de células inflamatorias y de fibrinógeno en el espacio urinario delimitado por la cápsula de Bowman. Las semilunas iniciales están constituidas por fibrina, células inflamatorias que habían exudado hacia los espacios urinarios y células epiteliales de la cápsula de Bowman proliferadas. La cápsula de Bowman se puede romper y los fibroblastos del intersticio pueden invadir el espacio urinario glomerular contribuyendo así a la transformación de las semilunas iniciales en semilunas envejecidas y con fibrosis. Finalmente predominan los fibroblastos y las semilunas celulares son sustituidas por colágeno depositado por los propios fibroblastos. En última instancia, los restos colapsados de las asas capilares muestran coalescencia con las semilunas fibrosadas y el glomérulo sufre una hialinización. Véase la figura 15-4.

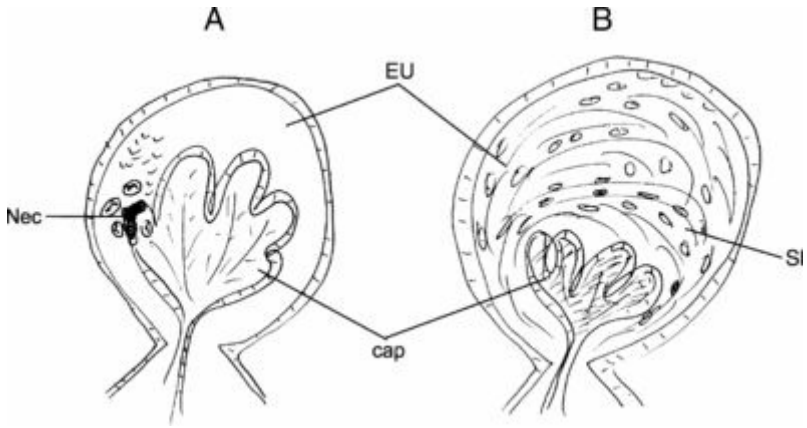


Figura 15-4. Glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP). **A,** Glomerulonefritis necrosante segmentaria y focal. La GNRP comienza característicamente con un cuadro de necrosis segmentaria y focal (Nec) en las asas capilares glomerulares asociada a un exudado inflamatorio localizado. Las células inflamatorias y la fibrina atraviesan el defecto de la membrana basal y se introducen en el espacio urinario (EU). **B,** Glomerulonefritis con semilunas. El exudado en el espacio urinario se transforma en una semiluna (Sl) que comprime los capilares glomerulares colapsados (cap).

36. Explique los mecanismos implicados en la GNRP.

Se considera que la mayoría de las veces la GNRP se origina por mecanismos inmunológicos, a pesar de que en muchos casos no se llega a definir la patogenia precisa y de que los glomérulos no siempre contienen inmunoglobulinas. La GNRP se acompaña de una mortalidad del 25% y de una tasa de progresión hacia la insuficiencia renal terminal del 40%.

La GNRP se puede clasificar en tres grupos:

▪ **GNRP sin inmunocomplejos y con positividad para anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos:** esta variante es la forma de GNRP más frecuente en el adulto. En las personas mayores de 60 años de edad constituye el 75% de los casos. Los glomérulos no contienen depósitos de inmunoglobulinas o presentan tan sólo agregados escasos y pequeños de IgG o IgM y complemento. En este grupo de enfermedades se incluyen entidades como las siguientes:

- Granulomatosis de Wegener.
- Panarteritis nudosa microscópica.
- Síndrome de Churg-Strauss.

▪ **Glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos:** es la forma de GNRP más frecuente en los niños y los adultos jóvenes menores de 20 años. Los glomérulos muestran depósitos de inmunocomplejos. En este grupo de enfermedades se incluyen entidades como las siguientes:

- Glomerulonefritis postinfecciosa.
- Púrpura de Schönlein-Henoch.
- LES.
- Nefropatía IgA.

▪ **Glomerulonefritis con anticuerpos frente a la MBG:** es una forma infrecuente de GNRP que representa menos del 10% de los casos en todos los grupos de edad. Se caracteriza por una imagen de tinción lineal de la MBG en la microscopia con inmunofluorescencia. Se observa característicamente en el síndrome de Goodpasture (anticuerpos frente a la parte globular del colágeno tipo IV y hemorragia pulmonar).

37. ¿Qué síntomas y signos clínicos se observan en los síndromes nefrótico y nefrítico y que síntomas y signos clínicos son específicos de cada uno de estos dos síndromes?

Véase la tabla 15-3 y la figura 15-5.

TABLA 15-3 Comparación de los síndromes nefrítico y nefrótico

Signos/síntomas	Síndrome nefrítico	Síndrome nefrótico
Proteinuria	++ a +++	+++ (rango nefrótico > 3,5 g/día)
Hipoalbuminemia	+	+++
Edema	++ a ++	++
Hematuria	++ y cilindros de hematíes (granulosos)	No
Oliguria	+++	No
Hiperlipemia	No	+
Lipiduria	No	+
Hipertensión	+	No
+, leve; ++, moderado; +++, intenso.		

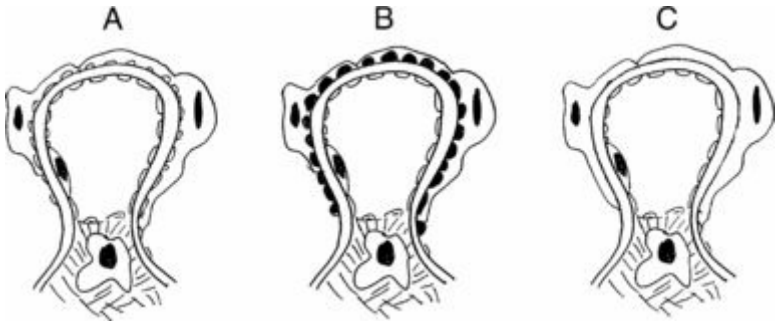


Figura 15-5. Síndrome nefrótico. **A,** Glomérulo normal. **B,** Nefropatía membranosa. La membrana basal glomerular está cubierta por depósitos de inmunocomplejos subepiteliales en «jorobas y socavones». **C,** Nefropatía con cambios mínimos *(nil disease)*. Los podocitos de las células epiteliales están fusionados. Por lo demás, el glomérulo muestra un aspecto normal.

38. Señale cuáles son las causas más frecuentes del síndrome nefrótico en los niños.

En los niños menores de 15 años, el síndrome nefrótico se debe casi siempre a una nefropatía primaria, que puede ser:

- Enfermedad con cambios mínimos, el 70%.
- Glomerulosclerosis segmentaria y focal, el 10%.
- Glomerulonefritis membranoproliferativa, el 10%.
- Glomerulonefritis membranosa, el 5%.
- Síndrome de Alport, nefropatía IgA y el resto, el 5%.

39. ¿Cuáles son las causas más frecuentes del síndrome nefrótico primario en el adulto?

- Nefropatía membranosa, el 30%.
- Enfermedad con cambios mínimos, el 10%.
- Glomerulonefritis segmentaria y focal, el 35%.
- Glomerulonefritis membranoproliferativa tipos I o II, el 10%.
- Forma membranosa de la nefritis lúpica, el 5%.
- Nefropatía IgA y el resto de las enfermedades glomerulares, el 15%.

40. ¿Cuáles son las causas más frecuentes del síndrome nefrótico secundario en el adulto?

El síndrome nefrótico puede aparecer en el transcurso de diversas enfermedades sistémicas. Las más importantes que se pueden asociar a síndrome nefrótico son:

- Diabetes mellitus. (Dada la elevada prevalencia de la diabetes, esta enfermedad es la causa más frecuente de síndrome nefrótico en el adulto.)
- LES.
- Amiloidosis.
- Nefropatías por abuso de fármacos y otras sustancias.
- SIDA.

41. Señale las características típicas de la nefropatía membranosa.

▪ **Epidemiología:** anteriormente era la causa más frecuente de síndrome nefrótico primario en el adulto.

▪ **Etiología:** depósito o formación de inmunocomplejos en los glomérulos:

• Idiopática primaria, de causa desconocida (la más frecuente).

• Secundaria, causada por una antigenemia prolongada, tal como ocurre en el LES, en las hepatitis víricas crónicas B y C y en los pacientes con un cáncer que presentan antígenos tumorales circulantes en la sangre.

▪ **Patogenia:** los depósitos de inmunocomplejos en la parte subepitelial de la MBG se forman in situ o a través del filtrado de los inmunocomplejos, quedando finalmente «adheridos» a la MBG.

▪ **Anatomía patológica:** se observa un engrosamiento difuso de la MBG, pero sin proliferación celular en los glomérulos. Los depósitos localizados en la parte subepitelial de la MBG («jorobas y socavones») se observan con microscopia electrónica y con inmunofluorescencia.

▪ **Tratamiento:** no responde a los corticoides.

▪ **Pronóstico y evolución:** la enfermedad evoluciona hacia una insuficiencia renal terminal en el transcurso de 10 a 15 años.

42. Señale las características típicas de la nefropatía con cambios mínimos.

▪ Se denomina también en inglés *nil disease* (del latín *nihil,* «nada») y en el contexto clínico «nefrosis lipoide».

▪ Es la causa más frecuente de síndrome nefrótico en los niños (el 90% de los pacientes tiene menos de 5 años de edad y el 50% menos de 10 años, en comparación con el 20% de los adultos).

▪ Su etiología/patogenia es desconocida. Se considera que está relacionada con una reacción de hipersensibilidad de tipo IV o con los efectos de las citocinas.

▪ **Anatomía patológica:** no se observan alteraciones con la microscopia óptica ni con la inmunofluorescencia. Los glomérulos tienen un aspecto completamente normal.

▪ La microscopia electrónica muestra la fusión reactiva de los podocitos de las células epiteliales.

▪ **Tratamiento:** responde a la administración de corticoides, pero en ocasiones puede recidivar.

43. ¿Cuáles son los hallazgos anatomopatológicos en la glomerulosclerosis segmentaria y focal (GSF)?

▪ Es la causa más frecuente de síndrome nefrótico en el adulto.

▪ **Anatomía patológica:** se observa esclerosis en ciertas zonas de algunos glomérulos.

▪ La GSF se clasifica etiológicamente como:

• Primaria (causa desconocida).

• Secundaria, cuando forma parte de una enfermedad sistémica o se debe a una causa identificable como la infección por el VIH, la anemia drepanocítica, la drogadicción por vía intravenosa u otras formas de glomerulonefritis focal (p. ej., la nefropatía IgA).

▪ **Tratamiento:** no responde a los esteroides.

▪ **Evolución:** generalmente, la enfermedad progresa hacia una nefropatía terminal en el transcurso de 5-10 años.

44. ¿Cuál es la forma más frecuente de nefropatía asociada al VIH?

Se observa una glomerulosclerosis segmentaria y focal en el 5-10% de los pacientes infectados por el VIH. Da lugar a la denominada glomerulopatía con colapso, en la que los glomérulos presentan a menudo una esclerosis global; en estos casos aparece rápidamente un cuadro de insuficiencia renal.

45. Exponga las complicaciones renales de la infección por el VIH.

La infección por el VIH se puede acompañar de complicaciones relacionadas con los otros problemas de estos enfermos, como las infecciones por microorganismos oportunistas, la drogadicción por vía intravenosa o el shock relacionado con el fracaso multiorgánico en el SIDA. Las alteraciones anatomopatológicas más frecuentes son las siguientes:

- Glomerulosclerosis segmentaria y focal.
- Glomerulonefritis membranoproliferativa.
- Nefropatía membranosa.
- Glomerulonefritis tubulointersticial.
- Insuficiencia renal.

46. Indique los elementos clave de la nefropatía IgA (enfermedad de Berger).

▪ Es la enfermedad glomerular diagnosticada clínicamente con mayor frecuencia en todo el mundo.

▪ Es una glomerulopatía segmentaria y focal causada por el depósito de IgA en las áreas mesangiales.

▪ Su causa es desconocida; está relacionada con el incremento de la IgA en la sangre y con la presencia de IgA polimérica.

▪ Afecta a niños y a adultos jóvenes.

▪ Clínicamente da lugar a manifestaciones generalizadas: hematuria y/o proteinuria aisladas, síndrome nefrótico, síndrome nefrítico, insuficiencia renal crónica y GNRP.

47. ¿Cuáles son los signos y síntomas clínicos más frecuentes de la nefropatía IgA?

- Hematuria macroscópica tras una infección respiratoria.
- Infección gastrointestinal o ITU en el 55%.
- Hematuria microscópica, con o sin proteinuria, en el 30%.

La hematuria suele tener una duración breve y se mantiene tan sólo unos pocos días. Desaparece espontáneamente, pero recidiva a intervalos impredecibles. La función renal permanece intacta en la mayor parte de los casos, pero en el 30-50% de los pacientes se observan signos de pérdida progresiva de la reserva renal, con amenaza de insuficiencia renal. Véase la figura 15-6.

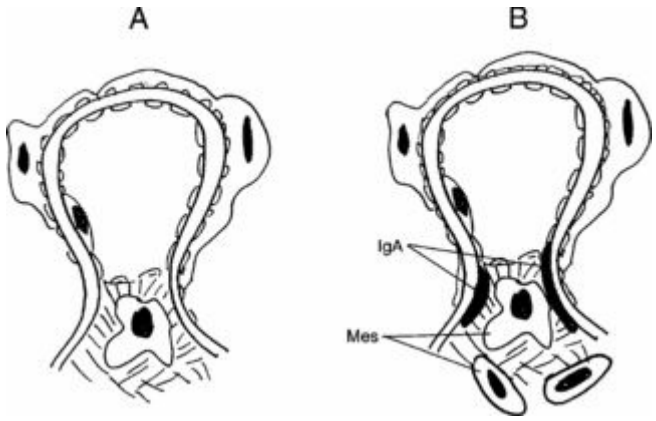


Figura 15-6. Nefropatía por depósitos de inmunoglobulina A (IgA) (enfermedad de Berger). **A,** Glomérulo normal. **B,** Nefropatía IgA. El mesangio está dilatado y contiene depósitos de IgA y un aumento en el número de las células mesangiales (Mes).

48. ¿Cuáles son los signos pronósticos desfavorables en la nefropatía IgA?

- Inicio en la edad adulta avanzada (en comparación con los niños y los adultos jóvenes).
- Proteinuria intensa.
- Hipertensión arterial.
- Glomerulosclerosis intensa (observada en la biopsia renal).

49. Aparte de la nefropatía IgA, ¿qué otra enfermedad se caracteriza por el depósito de IgA en los glomérulos?

La enfermedad de Schönlein-Henoch es un trastorno sistémico de etiología desconocida que se caracteriza por el depósito de IgA en las paredes de los vasos sanguíneos de calibre pequeño; puede afectar a los riñones, y en estos casos aparece el depósito de IgA en los glomérulos.

50. Defina la glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP).

La GNMP se caracteriza por la formación de nuevas membranas, por la proliferación de células mesangiales y por el acúmulo de células inflamatorias. La formación de membranas se puede reconocer mediante microscopia óptica y electrónica en forma de reduplicación de la MBG con ensanchamiento de las áreas mesangiales, lo que hace que los glomérulos adopten una configuración lobulillar.

Se reconocen dos tipos de GNMP primaria:

- **GNMP-I:** esta glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos se asocia al depósito de inmunoglobulinas y complemento en las zonas subendoteliales de la MBG.
- **GNMP-II:** también denominada «enfermedad con depósitos densos», se caracteriza por la aparición de depósitos lineales y densos del factor C3 del complemento en la MBG (visibles mediante microscopia electrónica).

Clínicamente, la GNMP primaria afecta con mayor frecuencia a niños y adultos jóvenes. Da lugar a un síndrome nefrótico o nefrítico, y presenta un curso lentamente progresivo. No responde a los corticoides y evoluciona hacia una nefropatía terminal en el transcurso de 10-15 años.

51. Explique las diferencias entre las formas primarias y secundarias de la GNMP-I.

La GNMP-I primaria es una enfermedad de etiología desconocida que afecta a los niños y a los adultos jóvenes. La GNMP-I secundaria aparece en el curso de una enfermedad sistémica. Afecta a los adultos ypuede aparecer a cualquier edad. Desde el punto de vista anatomopatológico no existen diferencias entre las formas primarias y secundarias de la GNMP-I. Las GNMP-I secundarias pueden aparecer en el transcurso de muchas enfermedades crónicas caracterizadas por antigenemia crónica, tales como:

- LES.
- Crioglobulinemia en el curso de una infección por el virus de la hepatitis C o de un linfoma maligno.
- Infección por el VIH.
- Endocarditis bacteriana.
- Esquistosomiasis.
- Tumores.

52. ¿Con qué frecuencia afecta el LES a los riñones?

En el momento en el que se establece el diagnóstico de LES se observan signos de afectación renal en el 50% de los pacientes; más del 80% de los pacientes con LES desarrollará algún signo de nefropatía en algún momento de su vida. La afectación renal puede ser leve, aunque a menudo es una característica clínica notable del LES y representa una causa importante de fallecimiento en estos pacientes.

53. ¿Qué partes del riñón están afectadas en el LES?

El LES es una enfermedad sistémica mediada por inmunocomplejos. Los inmunocomplejos se depositan en los:

- **Glomérulos:** es la parte del riñón afectada con mayor frecuencia. Dado de los inmunocomplejos presentan variaciones en cuanto a su tamaño, su solubilidad y su carga eléctrica, pueden quedar «atrapados» en el lado subendotelial, en el interior de la MBG o en el lado subepitelial y el mesangio. Algunos inmunocomplejos forman depósitos intracapilares (trombos hialinos). Las membranas basales revestidas por inmunocomplejos subendoteliales presentan un aumento de grosor y se han denominado «asas de alambre».
- **Vasos sanguíneos:** los inmunocomplejos se depositan con frecuencia en las arteriolas.
- **Túbulos y espacios intersticiales:** los depósitos se observan con mayor frecuencia en las membranas basales tubulares, pero en los casos graves también se pueden localizar en los espacios intersticiales.

54. ¿Por qué se realizan biopsias renales en los pacientes con LES?

- Para determinar la intensidad de la afectación renal y la gravedad de la enfermedad.
- Para clasificar la nefropatía (clases I-VI).
- Para evaluar la actividad de la glomerulonefritis.
- Para valorar los efectos del tratamiento o la progresión de la enfermedad.

55. ¿Por qué es importante clasificar la nefritis lúpica?

La nefritis lúpica se clasifica en seis clases, y esta clasificación sirve para determinar el momento idóneo del tratamiento y para establecer el pronóstico. La nefritis de clase I no requiere tratamiento. La nefritis de clase IV requiere un tratamiento inmunosupresor activo y es la forma de peor pronóstico incluso en los casos en los que la enfermedad responde al tratamiento. La nefritis de clase V tiene características similares a las de la nefropatía membranosa idiopática y no responde a los esteroides. Véase la tabla 15-4 y la figura 15-7.

TABLA 15-4 Clasificación de la nefritis lúpica

Clase	**Localización de los depósitos de los inmunocomplejos**	**Características clínicas**
Clase I, sin lesiones	Ausencia de depósitos	Ausencia de signos de nefropatía
Clase II, GN mesangial	Mesangial	Hematuria/proteinuria leve
Clase III, GN proliferativa focal	Mesangial y subendotelial	GN moderada
Clase IV, GN proliferativa difusa	Diseminada	GN grave
Clase V, GN membranosa	Subepitelial	Síndrome nefrótico
Clase VI, GN crónica	Variable	GN crónica

GN, glomerulonefritis.

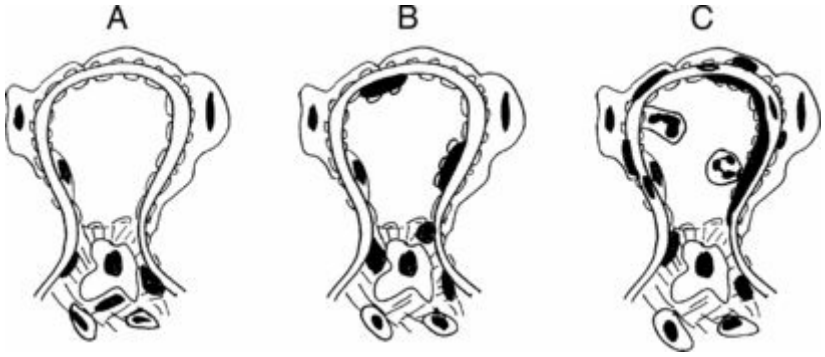


Figura 15-7. Nefritis lúpica. **A,** Lesión de clase II. El glomérulo contiene depósitos mesangiales de inmunocomplejos y muestra hipercelularidad mesangial. **B,** Lesión declase III. El glomérulo contiene depósitos mesangiales y subendoteliales de inmunocomplejos y muestra hipercelularidad mesangial. **C,** Lesión de clase IV. El glomérulo muestra depósitos mesangiales, subendoteliales, subepiteliales e intramembranosos y presenta hipercelularidad debido a la proliferación de las células mesangiales y a los leucocitos.

56. ¿A través de qué mecanismos la diabetes mellitus lesiona los glomérulos?

A pesar de que no se ha definido con precisión el mecanismo de la lesión glomerular causada por la diabetes, parece que esta lesión es multifactorial y que en ella se implican los factores siguientes:

- La hiperglucemia potencia la glucosilación no enzimática de las proteínas en la MBG y en el mesangio.
- Las alteraciones metabólicas alteran la síntesis de los componentes principales de la MBG. Esta alteración modifica el cociente entre el colágeno tipo IV por un lado y los proteoglucanos y las glucoproteínas, como la laminina y la fibronectina, por otro.
- Las modificaciones hemodinámicas inducen una hipertrofia glomerular y una esclerosis glomerular focal.
- La infiltración de la MBG por albúmina e IgG (no por mecanismos inmunitarios) desempeña una función en la modificación de la permeabilidad de la MBG.

57. Defina qué es la microalbuminuria.

La microalbuminuria, definida como la excreción urinaria de más de 300 mg/día de albúmina, es un signo temprano de la glomerulopatía diabética y se puede asociar a síndrome nefrótico y a pérdida progresiva de las funciones del glomérulo. La progresión de la nefropatía se puede retrasar a través del buen control de la hiperglucemia y de la hipertensión arterial.

58. ¿Cuáles son las características anatomopatológicas de la glomerulopatía diabética?

Se reconocen dos formas de glomerulopatía diabética:

- **Glomerulosclerosis difusa:** aparece como un ensanchamiento de las áreas mesangiales, con incremento en el número de células del mesangio y con engrosamiento de la MBG.
- **Glomerulosclerosis nodular (enfermedad de Kimmelstiel-Wilson):** esta lesión, que es característica de la diabetes, da lugar a la aparición de típicas masas nodulares y redondeadas, con afectación segmentaria en el mesangio periférico de los glomérulos. Las asas glomerulares restantes muestran signos de glomerulosclerosis difusa.

59. ¿Qué enfermedades renales causa la diabetes?

▪ **Glomerulosclerosis diabética:** se asocia a proteinuria, evolución hacia síndrome nefrótico o hialinización glomerular, y cursa con pérdida de la función glomerular e insuficiencia renal crónica.

▪ **Arteriolosclerosis:** característicamente, las arteriolas presentan paredes gruesas y hialinizadas y luces estrechas. Estos cambios se asocian a la hipertensión arterial.

▪ **Pielonefritis:** el aumento de la concentración de glucosa en el intersticio incrementa la incidencia de infecciones bacterianas.

▪ **Necrosis papilar:** se debe a la microangiopatía diabética y a la isquemia de la médula renal.

60. Indique las características fundamentales de la amiloidosis renal.

En la amiloidosis primaria los riñones se afectan con frecuencia (p. ej., depósito de amiloide AL enel mieloma múltiple), lo que también sucede en la amiloidosis secundaria (p. ej., depósito de amiloide AA en procesos supurativos crónicos como la osteomielitis purulenta o las bronquiectasias).

▪ **Microscopia óptica:** muestra la presencia de depósitos extracelulares focales de material eosinófilo y homogéneo. El engrosamiento de la MBG puede ser parecido al que se observa en la diabetes y en la glomerulonefritis membranosa, y en estos casos hay que utilizar tinciones especiales para establecer el diagnóstico correcto.

▪ **Tinciones especiales:** la técnica del rojo Congo tiñe de coloración roja el material amiloide; además, este material amiloide presenta birrefringencia verde brillante con el microscopio de polarización.

▪ **Microscopia electrónica:** muestra la presencia de fibrillas típicas de 7 a 10 nm de grosor, con imagen de un «arrosariado» periódico. Los depósitos de amiloide se observan en:

- Los glomérulos (área mesangial y MBG).
- Las arteriolas y las arterias.
- Las membranas basales tubulares.

▪ **Hallazgos clínicos:** proteinuria en el 100%, síndrome nefrótico en el 75% e hipertensión arterial en el 50% de los pacientes.

▪ **Evolución:** aparece insuficiencia renal terminal al cabo de 2-5 años. Los riñones infiltrados por material amiloide tienen un tamaño grande.

61. Defina la glomerulonefritis crónica

La glomerulonefritis crónica no es una entidad específica, sino la fase terminal de numerosas enfermedades glomerulares agudas y crónicas, tales como la glomerulonefritis postestreptocócica aguda, la glomerulonefritis membranoproliferativa, la glomerulosclerosis segmentaria y focal o la nefritis lúpica.

Enfermedades De Los Túbulos y El Intersticio

62. ¿Cuáles son las causas de oliguria/anuria en la necrosis tubular aguda isquémica o tóxica?

Las células epiteliales tubulares son especialmente sensibles a la anoxia y a los tóxicos que causan necrosis celular.

Los residuos resultantes de la destrucción de las células ocupan la luz y pueden bloquear el flujo de orina, incrementando finalmente la presión intratubular y disminuyendo el filtrado glomerular (aclaramiento de creatinina).

El líquido existente en los túbulos alterados puede salir hacia el intersticio, y la presión externa que comprime los túbulos contribuye a su colapso.

La lesión renal isquémica también se asocia a una vasoconstricción intrarrenal que puede disminuir la TFG y reducir todavía más el aporte de oxígeno a los túbulos. La lesión isquémica de las células endoteliales se asocia a una disminución en la liberación de óxido nítrico (vasodilatador) y a un aumento en la secreción de endotelina (vasoconstrictor).

Todas estas alteraciones disminuyen la producción de orina y causan oliguria.

63. Señale las tres fases de la necrosis tubular aguda (NTA) que pueden aparecer tras la cirugía.

- **Fase inicial:** las alteraciones están relacionadas con la disminución del flujo sanguíneo a través de los riñones. Durante esta fase, que característicamente dura 24-36 horas, se observa una disminución de la eliminación de orina (400 a 600 ml/día), con un incremento ligero del BUN (urea). Estas modificaciones son reversibles y en esta fase es posible evitar la progresión del proceso mediante el mantenimiento adecuado de la función cardíaca y de la hidratación.
- **Fase oligúrica:** el volumen de orina está significativamente reducido (40-400 ml/día), lo que da lugar a sobrecarga de sodio y de agua, incremento del BUN, hiperpotasemia y acidosis metabólica. Pueden predominar los efectos adversos de la hiperpotasemia.
- **Fase poliúrica:** se restablecen las funciones glomerulares y se normaliza el filtrado glomerular (aclaramiento de creatinina), pero los túbulos en fase de regeneración no pueden concentrar las sustancias filtradas. Se elaboran grandes cantidades de orina diluida. La poliuria se asocia a pérdida de sodio y potasio, y puede causar deshidratación si no se trata de manera activa.

En hasta el 50% de los pacientes con NTA (especialmente en los que la NTA se debe a exposición a compuestos nefrotóxicos) no se llega a desarrollar nunca la fase oligúrica y la lesión renal se manifiesta de forma inmediata mediante poliuria.

Puntos Clave: Enfermedades De Los Túbulos Y El Intersticio ☑

1. La necrosis tubular es la causa más frecuente de oliguria o anuria tras una intervención quirúrgica, un traumatismo o un cuadro de shock circulatorio.
2. La pielonefritis es una infección bacteriana, generalmente de tipo ascendente.
3. El 5-10% de los norteamericanos padece cálculos urinarios; éstos constituyen una causa importante de infección renal y de obstrucción urinaria.

64. ¿A través de qué mecanismos causan los tóxicos y los medicamentos una lesión renal?

▪ **Lesión tóxica directa:** este tipo de lesión es predecible y depende de la dosis. Se observa característicamente en los pacientes con tumores malignos que reciben medicamentos citotóxicos (p. ej., cisplatino).

▪ **Reacción inmunológica:** lo más habitual es que se produzca una nefritis tubulointersticial(p. ej., alergia a la penicilina).

▪ **Necrosis papilar:** se asocia más a menudo al abuso de analgésicos (p. ej., fenacetina). Estos medicamentos inhiben la síntesis de prostaglandinas y causan isquemia en la médula renal.

65. ¿Qué es una pielonefritis?

Pielonefritis es el término que se utiliza para denominar el daño del riñón por infecciones bacterianas (es decir, la nefritis tubulointersticial infecciosa). Puede evolucionar de forma aguda o crónica. Es una infección relativamente frecuente que representa el 20% de los cuadros de bacteriemia en las mujeres y el 2-3% de los cuadros de nefropatía terminal en los pacientes atendidos en unidades de diálisis.

66. ¿Cuáles son las causas más frecuentes de la pielonefritis aguda?

El 85% de los casos de pielonefritis aguda se debe a una infección ascendente causada por bacterias gramnegativas, como *Escherichia coli* y los géneros *Proteus, Klebsiella, Enterobacter, Enterococcus* y *Serratia*. También puede deberse a una infección hematógena por bacterias piógenas grampositivas producida durante la sepsis.

Una regla mnemotécnica para recordar los patógenos gramnegativos urinarios más frecuentes es *KEEPS(Klebsiella, E. coli, Enterobacter, Pseudomonas aeruginosa* y *Serratia)*.

67. ¿Qué significado patológico tiene presentar reflujo vesicoureteral?

La porción terminal de los uréteres se incluye en el interior de la pared de la vejiga. El músculo liso existente en la unión del uréter y la vejiga actúa en forma de válvula impidiendo el flujo de orina desde la vejiga hacia los uréteres. En las personas sanas, la luz del uréter se colapsa cuando la vejiga se contrae durante la micción. Si la contracción del músculo liso de la vejiga ocluye el vaciado del uréter de manera incompleta, se puede producir reflujo y predisposición a la pielonefritis. Puede ser un problema congénito o adquirido:

- **Reflujo vesicoureteral congénito:** se observa en el 2-3% de las niñas en edad preescolar. No se han determinado las razones por las que las niñas muestran una afectación más frecuente que los niños, pero posiblemente ello esté en relación con las diferencias anatómicas regionales entre ambos sexos.
- **Reflujo vesicoureteral adquirido:** lo más habitual es que aparezca en varones que presentan una obstrucción urinaria prolongada (p. ej., hiperplasia prostática). Los esfuerzos para vencer el efecto de la obstrucción dan lugar a un incremento de la presión intravesical y a hiperplasia e hipertrofia de la pared de la vejiga. La atonía vesical (p. ej., en cuadros de tetraplejía por lesión de la médula espinal) también se asocia a reflujo.

68. ¿Cuáles son las características anatomopatológicas de la pielonefritis aguda?

La pielonefritis aguda es una infección supurativa. Sus características típicas son un aumento de tamaño e hinchazón de los riñones y la presencia de abscesos pequeños (masas amarillentas repletas de pus). Puede ser uni o bilateral. Cuando el material purulento se acumula en los cálices y en la pelvis, hay obstrucción en el flujo de orina y el riñón se transforma en una especie de «bolsa de pus» denominada pionefros. La extensión de la supuración a través de la cápsula renal da lugar a la formación de un absceso perinéfrico. Microscópicamente hay evidencia de supuración y de destrucción de los túbulos.

69. Señale cuáles son los trastornos y situaciones más importantes que predisponen a la pielonefritis aguda.

- Obstrucción vesical (p. ej., hipertrofia prostática).
- Cistitis crónica.
- Cálculos urinarios.
- Reflujo vesicoureteral.
- Embarazo.
- Lesiones renales preexistentes (p. ej., nefropatía por cristales de ácido úrico en la gota).
- Diabetes mellitus.
- Instrumentación (el cateterismo es la forma de instrumentación más frecuente).
- Lesión tubular inducida por fármacos o sustancias.

70. Describa las características macroscópicas de la pielonefritis crónica

▪ Afectación asimétrica de los riñones: generalmente, uno de los riñones está más afectado que el otro.

▪ Los riñones son pequeños, tienen daño en su estructura y su superficie muestra abundantes cicatrices. Todo ello puede apreciarse en la radiología.

▪ En la autopsia, el parénquima renal es duro (debido a la fibrosis intensa).

▪ Cuando en la autopsia los riñones se seccionan longitudinalmente, se observa que las cicatrices son generalmente amplias (con forma de «U») y que afectan tanto a la corteza como a la médula.

▪ En la pelvis hay cicatrices fibrosas irregulares que causan su distorsión (se observan mejor en las pielografías retrógradas).

71. ¿Cuáles son las características microscópicas de la pielonefritis crónica?

- Hay infiltración del tejido intersticial por linfocitos, células plasmáticas y macrófagos.
- Fibrosis de los espacios intersticiales.
- Pérdida de túbulos, que son sustituidos por fibrosis y por células inflamatorias.
- Los túbulos restantes presentan dilatación y atrofia y contienen cilindros proteináceos (el proceso se denomina «tiroidización» debido a su similitud superficial con el tejido tiroideo).
- Los glomérulos separados de los túbulos destruidos sufren hialinización, pero todavía pueden estar conservados.
- Las arterias muestran una estenosis de la luz y fibrosis de la capa media (alteraciones reactivas correspondientes a la involución de la vasculatura, secundaria a la reducción de la demanda de sangre).

72. ¿Cuáles son las características clínicas de la pielonefritis crónica?

▪ Hay pérdida gradual de la función renal, especialmente en los casos de afectación bilateral, con posibilidad de uremia.

▪ Hipertensión arterial.

▪ El dolor en la fosa renal y los demás signos de inflamación tienen un carácter vago.

▪ A menudo no se observan signos urinarios de la infección bacteriana.

73. Señale cuáles son las causas más frecuentes de la necrosis papilar.

Un término mnemotécnico para recordar estas causas es *diabetes:* diabetes, infección (pielonefritis), abuso de analgésicos, bloqueo del flujo *(efflux)* de orina (hidronefrosis), trombosis-embolia y anemia drepanocítica *(sickle cell anemia)*.

74. ¿Qué es la nefritis tubulointersticial aguda?

Nefritis tubulointersticial aguda es el término que se utiliza para denominar una enfermedad renal de base inmunológica que afecta a los túbulos y a los espacios intersticiales adyacentes y que generalmente se debe a hipersensibilidad a fármacos u otras sustancias. Al cabo de pocas semanas o meses del inicio del tratamiento aparece insuficiencia renal aguda. En el estudio anatomopatológico se observan infiltrados intersticiales de linfocitos, eosinófilos y macrófagos, así como alteraciones tubulares.

75. ¿A través de qué mecanismo causa alteraciones renales el mieloma múltiple?

La lesión renal es la causa más frecuente de fallecimiento por mieloma múltiple. La lesión renal es multifactorial y está relacionada con lo siguiente:

- **Efectos tóxicos de la proteína de Bence Jones:** esta proteína es la cadena ligera de las inmunoglobulinas que se filtra a través de los glomérulos y es tóxica para las células tubulares.
- **Obstrucción de los túbulos renales por cilindros proteicos:** los cilindros se forman por la interacción de la proteína de Bence Jones con las glucoproteínas urinarias.
- **Amiloidosis:** la sustancia amiloide AL está constituida por las cadenas ligeras de los depósitos de inmunoglobulinas en los glomérulos, los vasos sanguíneos y las membranas basales tubulares.
- **Nefropatía por cadenas ligeras:** en algunos casos, los depósitos de cadenas ligeras no tienen un carácter fibrilar y no se transforman en amiloide AL. En cualquier caso, estos depósitos alteran la MBG y las membranas basales tubulares y causan insuficiencia renal.
- **Hipercalcemia:** causa nefrocalcinosis y la formación de cálculos urinarios.

76. Indique las características macro y microscópicas de la nefrosclerosis benigna.

▪ Características macroscópicas:

• Los riñones muestran una disminución asimétrica de su tamaño.

• La superficie externa de los riñones es finamente granular, con cicatrices en «V» que representan infartos causados por la oclusión de las arterias renales de calibre intermedio. En los cortes transversales se observa una disminución del tamaño de la corteza.

▪ Características microscópicas:

• Las arteriolas estenosadas presentan hialinización y las arterias presentan fibrosis.

• Los glomérulos muestran generalmente esclerosis y obliteración.

• Los túbulos están atróficos y hay pérdida de muchos de ellos.

• Fibrosis intersticial (con sustitución de las neuronas), asociada a infiltrados linfocitarios (sin células plasmáticas).

77. ¿Cuáles son las características anatomopatológicas de la hipertensión arterial maligna?

La hipertensión maligna cursa clínicamente con una presión diastólica superior a 130 mmHg, papiledema, retinopatía y, en algunos pacientes, encefalopatía secundaria al incremento de la presión intracraneal. Los hallazgos microscópicos son los siguientes:

- Arteriolopatía hiperplásica (hay hiperplasia en «capas de cebolla» de las células musculares lisas de las arterias).
- Necrosis fibrinoide de las arteriolas y de las arterias de calibre pequeño.
- Necrosis fibrinoide y microtrombosis en algunos segmentos de los capilares glomerulares.

78. ¿Cuál es la causa más frecuente del síndrome urémico hemolítico en los niños?

Las infecciones intestinales por *E. coli* productor de verocitotoxina (0157:H7) causan el 75% de los casos de síndrome urémico hemolítico en los niños.

79. ¿Cuáles son las causas más frecuentes de los infartos renales?

La mayor parte de los infartos renales se debe a embolias de material hemático (trombos) de colesterol. Característicamente, estos émbolos se originan a partir de:

- Trombos murales en la aurícula izquierda en pacientes con fibrilación auricular.
- Trombos murales que se forman en la superficie de un infarto miocárdico del ventrículo izquierdo.
- Vegetaciones sobre las válvulas mitral o aórtica secundarias a endocarditis.
- Trombos murales aórticos que se forman sobre las placas de ateroma.
- Émbolos de colesterol procedentes de la rotura de placas de ateroma aórticas.

80. Indique cuáles son las causas más frecuentes de la necrosis renal cortical difusa en las mujeres embarazadas.

- Desprendimiento prematuro de la placenta.
- Embolia de líquido amniótico.
- Coagulación intravascular diseminada.
- Shock hipotensivo o séptico.

81. ¿Cuáles son las causas más frecuentes de la uropatía obstructiva?

▪ Anomalías congénitas, como las válvulas uretrales posteriores y las estenosis ureterales, cuadros de estenosis del meato, obstrucción del cuello vesical y lesiones de estenosis u obstrucción en la unión ureteropélvica.

▪ Cálculos urinarios.

▪ Hipertrofia benigna de próstata.

▪ Tumores, como el carcinoma prostático, los tumores vesicales, tumores malignos adyacentes (linfoma retroperitoneal) y el carcinoma del cuello uterino o del endometrio.

▪ Procesos uterinos (embarazo y prolapso del útero).

▪ Vejiga neurógena (lesión de la médula espinal).

82. ¿Cuáles son las alteraciones anatomopatológicas causadas en el riñón por la obstrucción urinaria?

- Hidronefrosis, con dilatación de la pelvis y los cálices y con acumulación de líquido en estos espacios.
- Atrofia de las papilas, que están despuntadas.
- Atrofia de la corteza y de todo el riñón, característicamente en los cuadros de larga evolución.
- Microscópicamente se observa pérdida de túbulos y fibrosis intersticial.

83. ¿Qué incidencia tienen los cálculos renales en Estados Unidos?

La urolitiasis es un problema clínico frecuente que afecta al 5-10% de los norteamericanos. Su incidencia es mayor en los varones que en las mujeres; la incidencia máxima de los síntomas iniciales se observa en las personas de 20 a 30 años de edad. Los cálculos son más frecuentes en el sudoeste de Estados Unidos (la denominada «bolsa de cálculos»).

84. Indique los cuatro tipos principales de cálculos renales.

- **Cálculos con calcio:** el 75% (constituidos por fosfato u oxalato cálcico).
- **Cálculos de estruvita:** el 15% (constituidos por fosfato cálcico magnésico amónico).
- **Cálculos de ácido úrico:** el 5%.
- **Cálculos de cistina:** el 1%.

85. ¿Cuál es la causa más frecuente de formación de los cálculos renales?

Los cálculos urinarios se asocian a menudo a un incremento en las concentraciones urinarias y séricas de las sustancias que constituyen los propios cálculos. La saturación excesiva de la orina por calcio se observa de forma característica en situaciones de hipercalcemia, pero algunas personas tienen hipercalciuria sin hipercalcemia. La hiperuricemia con incremento en la eliminación de ácido úrico por la orina puede dar lugar a la formación de cálculos puros de ácido úrico. No obstante, la hiperuricosuria también puede inducir la formación de cálculos de calcio; los cristales de ácido úrico que se forman en estas circunstancias son considerados el núcleo inicial para la cristalización de otras sales. Los cálculos de cistina se observan en niños con un error congénito del metabolismo denominado cistinosis.

86. ¿Cuál es la composición química de los cálculos urinarios asociados a la infección urinaria crónica?

Son cálculos de fosfato magnésico amónico (estruvita). Estos cálculos aparecen cuando la orina se hace alcalina (la orina normal es ácida) a causa del amoníaco formado por las bacterias que metabolizan la urea, como las del género *Proteus* y algunas cepas de *Staphylococcus*.

Tumores Renales

87. Señale cuáles son los tres tumores renales más importantes.

- Carcinoma renal (CR), que es el tumor renal más frecuente en el adulto.
- Tumor de Wilms, que es el tumor más frecuente en los lactantes y los niños.
- Carcinoma de células transicionales de la pelvis renal.

88. ¿Cuál es la incidencia del carcinoma renal?

- Representa el 1-3% de todos los tumores malignos de los órganos sólidos.
- Representa el 90% de todos los tumores malignos renales.
- Cada año se diagnostican en Estados Unidos 30.000 nuevos casos y se producen 12.000 fallecimientos por esta causa.
- Su incidencia está aumentando debido a razones que no han sido aclaradas.
- La proporción entre varones y mujeres es de 1,5:1.
- La edad de inicio es de 50 o más años.

89. Exponga la evidencia que indica que algunos CR son familiares y que están relacionados con genes de cáncer.

▪ La mayor parte de los CR aparece de manera esporádica y aleatoria, pero el 5% es familiar.

▪ En el 98% de los CR esporádicos se observa la pérdida de un alelo de un gen supresor tumoral (denominado *vHL*) en el cromosoma 3. Este gen muestra deleción en los pacientes con enfermedad de von Hippel-Lindau, que presentan predisposición al CR.

▪ Aproximadamente, el 40% de todos los pacientes con enfermedad de von Hippel-Lindau (caracterizada por hemangiomas retinianos y hemangioblastomas cerebelosos) desarrolla CR.

▪ En algunas familias se observa un CR de células claras de transmisión autosómica dominante.

▪ El CR de tipo papilar puede ser multifocal y hereditario.

Puntos Clave: Tumores Renales ☑

1. El carcinoma renal es el tumor renal más frecuente y en el 50% de los casos cursa con hematuria.
2. El tumor de Wilms es un tumor renal infantil maligno constituido por células de tipo blastoma renal.
3. El carcinoma de células transicionales de la pelvis renal es similar al que se puede observar en los uréteres, la vejiga y la uretra posterior.

90. Describa las características macroscópicas del CR.

▪ Su tamaño en el momento en el que se establece el diagnóstico oscila entre 2 y 20 cm o más (se puede detectar mediante tomografía computarizada).

▪ Está parcialmente encapsulado, es lobulado y crece por expansión con infiltración subsiguiente del parénquima renal adyacente.

▪ Al corte presenta en su superficie un color amarillento (las células tumorales contienen lípidos y glucógeno; histológicamente tienen un aspecto claro).

▪ Puede presentar hemorragias focales, necrosis y una evidente degeneración quística.

▪ Una forma frecuente de diseminación es la invasión de la vena renal.

▪ Puede infiltrar el tejido adiposo perirrenal, la glándula suprarrenal y los tejidos adyacentes.

▪ Puede dar lugar a metástasis en los pulmones (vía hematógena) y en los ganglios linfáticos locales abdominales.

91. Indique cuáles son los tipos microscópicos del CR.

- **Carcinoma de células claras (70%):** las células claras se pueden disponer en túbulos o nidos sólidos.
- **Papilar (15%):** puede ser multifocal y familiar.
- **Cromófobo (5%):** tiene un pronóstico excelente.

Los demás subtipos morfológicos son menos frecuentes.

92. ¿Cuáles son los signos y síntomas clínicos del CR?

La tríada clásica consiste en hematuria, dolor en la fosa renal y detección de una masa abdominal, pero sólo se observa en el 10% de los pacientes. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son:

- Hematuria: el 60%. (Es el hallazgo más frecuente, suele ser microscópica y se descubre en el análisis de orina.)
- Dolor: el 45%.
- Masa en la fosa renal: el 20%. (Solamente son palpables los tumores más grandes.)
- Fiebre: el 5%.
- Metástasis como primer signo de la enfermedad: el 5%.
- Síndromes paraneoplásicos: el 5%.

93. ¿Cuáles son los síndromes paraneoplásicos más frecuentes en los pacientes con CR?

El CR es una posible fuente de producción ectópica de hormonas y factores de crecimiento y puede estimular la producción de amiloide. Los síndromes paraneoplásicos son tan frecuentes que suelen expresarse con síntomas atípicos; por esta razón se le ha denominado «tumor del internista». Los síndromes paraneoplásicos más frecuentes son los siguientes:

- Eritrocitosis (en relación con la producción de eritropoyetina).
- Hipercalcemia (por efecto de la producción de hormona paratiroidea o de un polipéptido semejante a la hormona paratiroidea).
- Hipertensión arterial (secundaria a la secreción de renina).
- Amiloidosis.

94. ¿Cuál es la supervivencia a los 5 años de los pacientes con CR?

▪ En conjunto, la tasa de supervivencia a los 5 años en los pacientes con CR es de aproximadamente el 45%.

▪ Los tumores que son diagnosticados en las fases iniciales de la enfermedad (antes de que aparezcan metástasis óseas) tienen un pronóstico bueno (supervivencia a los 5 años >70%).

▪ Los tumores que infiltran la vena renal o el tejido adiposo perirrenal tienen un pronóstico malo (supervivencia a los 5 años del 15-20%).

▪ Se han publicado muchos casos que demuestran que las metástasis pueden presentar regresión tras la resección del tumor primario. Las razones de ello no se conocen.

95. ¿Cuál es el tumor renal más frecuente en la lactancia y la niñez?

El tumor de Wilms (también denominado nefroblastoma) es el tumor renal primario más frecuente de la niñez.

96. Señale los aspectos más destacados del tumor de Wilms.

▪ Representa el 25% de todos los tumores malignos en la lactancia y la niñez.

▪ Se diagnostica con mayor frecuencia en niños de 2 a 5 años de edad.

▪ Es infrecuente después de los 10 años de edad (el 98% de los pacientes tiene menos de 10 años).

▪ Generalmente es unilateral, aunque en el 5-8% de los casos es bilateral.

▪ La combinación de cirugía y quimioterapia ofrece resultados excelentes (curación del 95%).

▪ Los niños menores de 2 años tienen un pronóstico mejor que los mayores de esta edad.

97. ¿En qué porcentaje es hereditario el tumor de Wilms?

▪ Solamente el 5% de los tumores de Wilms son familiares y, por tanto, hereditarios.

▪ Un 5% adicional de tumores de Wilms puede estar relacionado con factores genéticos debido a que estos tumores aparecen en el contexto de síndromes malformativos:

- Síndrome WAGR (tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias y retraso mental).
- Síndrome de Beckwith-Wiedemann (tumor de Wilms, hemihipertrofia corporal, macroglosia y organomegalia).

▪ Los casos familiares y los sindrómicos son bilaterales en el 20% de los pacientes.

▪ Los casos familiares y los sindrómicos se pueden asociar a deleción de genes supresores de los tumores (WT-1 o WT-2).

▪ En el 10% de los tumores de Wilms esporádicos también se observa la deleción del gen supresor tumoral WT-1.

98. Describa las características microscópicas del tumor de Wilms.

Vale la pena recordar que el tumor de Wilms también se denomina nefroblastoma y que, por tanto, está constituido por células similares a las que constituyen el blastoma renal (es decir, el metanefros fetal). Los anatomopatólogos reconocen tres componentes principales en la mayor parte de estos tumores, cada uno de ellos con una proporción variable:

- **Células de tipo blastoma:** estas «células azules y pequeñas» presentan un cociente núcleo:citoplasma elevado y se clasifican como indiferenciadas o como vagamente similares al tejido renal fetal.
- **Células del estroma:** son células fusiformes similares a las del tejido conjuntivo renal fetal. En las zonas estromales del tumor de Wilms también pueden existir tejidos mesenquimales heterotópicos (p. ej., células musculares esqueléticas o cartílago).
- **Células epiteliales:** estas células forman túbulos similares a los que existen en el metanefros y en el riñón fetal.

Algunos tumores contienen una proporción mayor de células de tipo blastoma, mientras que otros son más epiteliales. Los tumores predominantemente epiteliales tienen un pronóstico mejor, pero, en conjunto, estos tumores también se diagnostican habitualmente en fases más tempranas (estadios I y II) que los tumores constituidos por células de tipo blastoma, que se suelen diagnosticar en fases más avanzadas. El hallazgo histológico más importante respecto al pronóstico es la anaplasia de las células tumorales. Las células anaplásicas muestran un pleomorfismo importante, con núcleos grandes y de formas extrañas y mitosis atípicas. En los tumores resistentes a la quimioterapia es frecuente encontrar cambios anaplásicos importantes.

99. Indique los aspectos clave de los carcinomas uroteliales de la pelvis renal.

- Son similares a los tumores de células transicionales de la vejiga.
- Generalmente son papilares y exofíticos, pero también pueden ser infiltrantes.
- Las células epiteliales transicionales que revisten las papilas se pueden desprender y se detectan en la orina (éste es un dato importante para el diagnóstico).
- Incluso los tumores pequeños pueden causar hematuria, cólico renal u obstrucción urinaria, y se pueden diagnosticar en las fases tempranas de su desarrollo.
- El pronóstico es bueno (supervivencia a los 5 años de hasta el 70%) debido a que la mayor parte de estos tumores son carcinomas papilares exofíticos de bajo grado de malignidad. Los tumores infiltrantes de alto grado de malignidad tienen un pronóstico malo (supervivencia a los 5 años del 10%).

Patología Vesical

100. ¿Qué incidencia tienen las anomalías congénitas de la vejiga?

Las anomalías o malformaciones vesicales importantes son infrecuentes. La extrofia vesical secundaria al cierre incompleto de la pared anterior de la vejiga y de la pared abdominal anterior da lugar a un defecto importante que se puede reconocer en el momento del parto.

101. ¿Cuál es la incidencia de las infecciones vesicales?

Las enfermedades infecciosas de la vejiga son muy frecuentes. Estas infecciones pueden evolucionar en forma de cistitis aguda o de cistitis crónica. En la mayor parte de los casos la cistitis está causada por bacterias coliformes, como *E. coli* y el género *Proteus*.

102. ¿Por qué es más frecuente la cistitis en las mujeres que en los varones?

Porque la uretra de las mujeres es más corta que la de los varones y, por tanto, la vejiga femenina puede ser invadida por bacterias con mucha mayor facilidad. La infección puede estar relacionada con hábitos higiénicos insuficientes, coito, embarazo e infecciones genitales. La cistitis crónica es una enfermedad frecuente en los ancianos de sexo masculino que sufren hiperplasia prostática. La preexistencia de cálculos urinarios es un factor de riesgo frecuente tanto en los varones como en las mujeres.

Puntos Clave: Patología Vesical ☑

1. La cistitis es un proceso inflamatorio vesical frecuente que se debe con mayor frecuencia a bacterias coliformes.
2. Los carcinomas de células transicionales son los tumores vesicales más frecuentes.
3. El pronóstico de los carcinomas vesicales depende de su grado histológico y de su estadio clínico (es decir, de la profundidad de la infiltración y del grado de extensión).

103. ¿La cistitis se debe siempre a bacterias?

No. A pesar de que la mayor parte de los casos de cistitis infecciosa se debe a bacterias gramnegativas, la cistitis que se observa en los pacientes con cáncer y en los que sufren SIDA puede ser debida a virus como citomegalovirus. En Egipto, la cistitis se debe a menudo a *Schistosoma haematobium*.

104. Defina qué es la cistitis intersticial.

La cistitis intersticial es una inflamación crónica de la vejiga cuya etiología es desconocida. Afecta característicamente a las mujeres y cursa clínicamente con dolor intenso que no responde al tratamiento convencional. El diagnóstico se basa en la clínica y se confirma mediante la cistoscopia cuando el urólogo observa las «grietas» y fisuras en la mucosa vesical tras la distensión de la vejiga con agua durante este procedimiento diagnóstico. Algunas mujeres presentan úlceras crónicas (de Hunner). Las alteraciones histológicas que se observan en la biopsia vesical son relativamente inespecíficas. El anatomopatólogo suele observar una inflamación crónica leve e infiltración por células cebadas.

105. ¿Qué es la malacoplaquia?

Literalmente, el término malacoplaquia significa «placas blandas»; es una forma de cistitis crónica caracterizada por la aparición de placas amarillentas blandas que cubren la superficie de la vejiga. Histológicamente, las lesiones están constituidas por macrófagos que contienen inclusiones citoplásmicas calcificadas muy específicas denominadas cuerpos de Michaelis-Gutmann. La patogenia precisa de la malacoplaquia es desconocida. Se considera que es una reacción atípica frente a la infección crónica por *E. coli*. También se puede observar en otros órganos.

106. Defina qué es la cistitis iatrogénica.

La cistitis iatrogénica (es decir, la cistitis causada directa o indirectamente por el tratamiento médico) se debe con mayor frecuencia a:

- Instrumentación, como el cateterismo o la cistoscopia.
- Radioterapia (cistitis por radiación).
- Quimioterapia (p. ej., cistitis seudomembranosa en pacientes tratados con ciclofosfamida).
- Tratamiento del cáncer vesical mediante la aplicación del bacilo de Calmette-Guérin (es decir, una inflamación granulomatosa tras la aplicación intravesical de la cepa de *Mycobacterium tuberculosis* atenuado de Calmette-Guérin).

107. ¿Qué incidencia tienen los tumores vesicales?

Los tumores de la vejiga son muy frecuentes. Anualmente se diagnostican en Estados Unidos 50.000 nuevos casos y se producen aproximadamente 10.000 fallecimientos por esta causa (el 3% de todos los fallecimientos por cáncer).

108. Señale los factores de riesgo para el cáncer vesical.

▪ El factor de riesgo más importante es el consumo de cigarrillos.

▪ Los carcinógenos industriales, como la naftilamina y la bencidina, desempeñan un papel en los trabajadores de las industrias de los colorantes, el caucho, los plásticos y los materiales aislantes.

▪ La infección por *Schistosoma haematobium* se asocia en Egipto a un incremento en la incidencia de cáncer vesical.

109. ¿Cómo se clasifican histológicamente los carcinomas vesicales?

La mayor parte de los carcinomas de la vejiga (>90%) pertenece al grupo de los carcinomas de células transicionales (CCT) o carcinomas uroteliales. Los tumores restantes se clasifican como carcinomas epidermoides o adenocarcinomas y, ocasionalmente, como sarcomas. Véase la figura 15-8.

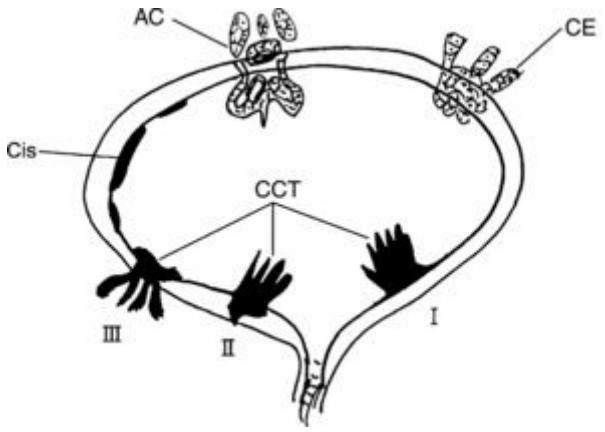


Figura 15-8. Cáncer vesical. La mayor parte de los cánceres vesicales corresponde a carcinomas de células transicionales (CCT). Histológicamente, el CCT presenta tres grados. Los tumores en estadio I son lesiones papilares exofíticas que no infiltran la pared vesical. Las lesiones en estadio II son papilares, pero infiltran la capa muscular de la pared vesical. Las lesiones en estadio III son tumores infiltrantes que atraviesan toda la pared de la vejiga o que se extienden hasta los tejidos adyacentes. Los tumores malignos también pueden aparecer en forma de carcinoma in situ con lesiones planas y multifocales (Cis), adenocarcinoma (AC) y carcinoma epidermoide (CE).

110. Describa el aspecto macroscópico de los cánceres vesicales.

▪ **Tumores papilares:** la mayor parte de los tumores de tamaño pequeño tienen una configuración exofítica y se proyectan hacia la luz de la vejiga en forma de protrusiones papilares similares a verrugas. Estos tumores pueden ser extirpados mediante la cistoscopia.

▪ **Tumores exofíticos con configuración «en coliflor»:** los tumores de tamaño mayor pueden ser completamente exofíticos, pero en algunos casos muestran un componente infiltrativo.

▪ **Lesiones planas:** generalmente son carcinomas in situ.

▪ **Úlceras:** los tumores infiltrantes muestran a menudo ulceración y bordes indurados. Estos tumores ulcerados suelen infiltrar las capas profundas de la pared vesical y se extienden hasta las estructuras adyacentes y los órganos pélvicos.

111. ¿Por qué es importante el grado histológico de los CCT vesicales?

El pronóstico de los CCT depende de su grado y su estadio. El grado histológico está fundamentado en el estudio microscópico. Los tumores papilares transicionales bien diferenciados tienen un grado I. Los tumores papilares constituidos por papilas anchas y áreas sólidas pertenecen al grado II. Los tumores anaplásicos sólidos tienen un grado III. En general, los tumores exofíticos papilares bien diferenciados muestran un pronóstico bueno, mientras que los tumores endofíticos pobremente diferenciados (infiltrantes) tienen un pronóstico malo. Los tumores que son predominantemente papilares pero que también infiltran la pared vesical presentan un pronóstico intermedio.

112. Indique el mecanismo a través del cual pueden aparecer carcinomas epidermoides en un órgano revestido por epitelio transicional como la vejiga.

Los carcinomas epidermoides se originan en áreas de metaplasia escamosa que aparecen característicamente a consecuencia de la cistitis crónica asociada a cálculos urinarios o infecciones parasitarias. Por tanto, no es sorprendente que la mayor parte de los carcinomas vesicales relacionados con la infestación por *S. haematobium* pertenezcan histológicamente al grupo de los carcinomas epidermoides.

113. ¿Cuál es el pronóstico del CCT vesical?

El CCT se trata quirúrgicamente. El pronóstico global depende del grado y del estadio del tumor:

- Estadio I: supervivencia a los 10 años superior al 95%.
- Estadio II: supervivencia a los 5 años del 50-80%.
- Estadio III: supervivencia a los 5 años del 20-30%.

114. ¿Es peor el pronóstico de los carcinomas epidermoides de la vejiga que el de los CCT vesicales?

Sí. En conjunto, solamente el 30% de los pacientes con carcinoma epidermoide sobrevive más de 1 año después de que se establece el diagnóstico.

Páginas En Internet

1. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed
2. http://www-medlib.med.utah.edu/WebPath/webpath.html#MENU
3. http://www.uihealthcare.com/vh
4. http://www.mayoclinic.com/health/glomerulonephritis/DS00503
5. http://www.cancer.gov/cancertopics/types/kidney

Bibliografía

1. Chadban, S.J.; Atkins, R.C., *Glomerulonephritis. Lancet* **365** (2005) 1797–1806.
2. Eddy, A.A.; Symons, J.M., Nephrotic syndrome in childhood, *Lancet* **362** (2003) 629–639.
3. Epstein, J.I.; Amin, M.B.; Reuter, V.R.; *et al.*, The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder, *Am J Surg Pathol* **22** (1998) 1435–1448.
4. Hricik, D.E.; Chung-Park, M.; Sedor, J.R., Glomerulonephritis, *N Engl J Med* **339** (1998) 888–899.
5. Jennette, J.C.; Falk, R.J., Diagnosis and management of glomerular diseases, *Med Clin North Am* **81** (1997) 653–676.
6. Kwoh, C.; Shannon, M.B.; Miner, J.H.; Shaw, A., Pathogenesis of nonimmune glomerulopathies, *Annu Rev Pathol* **1** (2006) 349–374.
7. Montironi, R.; Mikuz, G.; Algaba, F.; *et al.*, Epithelial tumours of the adult kidney, *Virchows Arch* **434** (1999) 281–290.
8. Schwartz, M.M.; Lewis, E.J., Rewriting the histological classification of lupus nephritis, *J Nephrol* **15** (Suppl 6) (2002) S11–S19.
9. Vinen, C.S.; Oliveira, D.B., Acute glomerulonephritis, *Postgrad Med J* **79** (2003) 206–213.

Capítulo 16. Sistema Genital Masculino

Ivan Damjanov, MD, PhD

1. ¿Cuáles son los principales órganos genitales masculinos?

- Testículo.
- Epidídimo.
- Conducto deferente.
- Vesículas seminales.
- Próstata.
- Pene.
- Escroto.

2. ¿Cuáles son las enfermedades más importantes del sistema genital masculino?

- Trastornos congénitos.
- Infecciones.
- Infertilidad.
- Tumores.

Puntos Clave: Enfermedades Del Sistema Genital Masculino ☑

1. Las enfermedades más importantes del sistema genital masculino son las infecciones y los tumores.
2. Los trastornos congénitos del sistema genital masculino pueden dar lugar a efectos adversos sobre la fertilidad y también pueden predisponer a las infecciones.
3. En los varones jóvenes las infecciones de sistema genital se transmiten con mayor frecuencia por vía sexual, mientras que en los varones mayores se deben a enfermedades prostáticas.

Trastornos Congénitos

3. ¿Cuál es la alteración testicular congénita más frecuente?

La criptorquidia es el trastorno más frecuente del tracto genital masculino. Se observa en el 3% de los recién nacidos a término y es mucho más frecuente en los prematuros. Se debe al descenso incompleto de los testículos hacia el escroto. El testículo puede quedar «oculto» (el término griego *cryptos* significa «oculto») en la cavidad abdominal o en el interior del conducto inguinal. Estos testículos pueden ser recolocados quirúrgicamente en el escroto («orquidopexia»).

4. ¿Cuáles son las complicaciones de la criptorquidia?

La criptorquidia se asocia a un aumento en la incidencia de:

- **Infertilidad:** los testículos que quedan retenidos en la cavidad abdominal o en el conducto inguinal experimentan atrofia y degeneración del epitelio seminal.
- **Tumores de células germinales:** se desconocen las razones por las que los testículos criptorquídicos muestran un aumento en la incidencia de tumores de células germinales.

5. ¿Qué diferencia hay entre el hipospadias y el epispadias?

El meato uretral se localiza normalmente en la punta del pene. Se denomina hipospadias a una anomalía congénita en la que la apertura de la uretra se sitúa en la superficie ventral del cuerpo del pene. Cuando la apertura de la uretra se localiza en la superficie dorsal del cuerpo del pene se denomina epispadias. El hipospadias es más frecuente (1:1.000 recién nacidos de sexo masculino) que el epispadias (1:30.000) y generalmente aparece de manera aislada. El epispadias afecta con frecuencia a un segmento mayor del pene y se asocia a menudo a extrofia de la vejiga. Véase la figura 16-1.

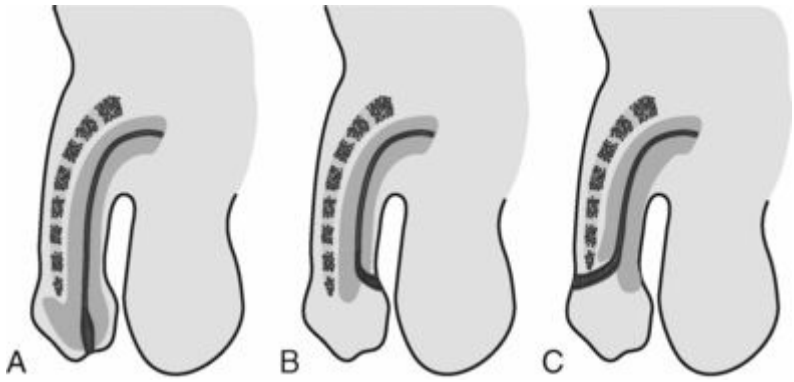


Figura 16-1. Trastornos congénitos de la uretra peneana. **A,** Normal. **B,** Hipospadias. **C,** Epispadias.
(De Price SA, Wilson LM: *Pathophysiology: Clinical Concepts of Disease Processes,* 6.ª ed. St. Louis, Mosby, 2003, pág. 988.)

6. ¿Qué es la fimosis?

La fimosis es una alteración del pene caracterizada por una tirantez intensa del prepucio que no se puede retraer sobre el glande. La fimosis puede ser congénita o secundaria a infecciones que causan fibrosis del prepucio. El tratamiento más adecuado es la circuncisión.

7. ¿Qué es la parafimosis?

La parafimosis es un trastorno en el que el prepucio a tensión queda retraído sobre el glande pero no se puede desplazar hacia atrás, lo que da lugar a la estrangulación del glande.

8. ¿Qué es la hernia inguinoescrotal?

Durante la embriogénesis, tras el descenso del testículo se cierra el conducto inguinal. En los casos en los que éste permanece abierto, el contenido abdominal se puede introducir a través del conducto inguinal y alcanzar el escroto, dando lugar a una hernia. La hernia inguinoescrotal puede ser congénita o adquirida debido a la reapertura de un conducto inguinal previamente cerrado.

9. ¿Qué es el hidrocele?

El hidrocele es una acumulación de líquido en el escroto, característicamente entre las dos capas de la túnica vaginal testicular. La túnica vaginal es una extensión del mesotelio que envuelve al testículo durante su descenso.

Normalmente, las superficies de la túnica vaginal se mantienen húmedas con unas pocas gotas de líquido. En ocasiones la cantidad de líquido aumenta y en muchos casos no hay una causa obvia que lo explique. Puede aparecer un hidrocele por una infección del testículo o el epidídimo, o a consecuencia de un bloqueo del drenaje linfático escrotal. El líquido también se acumula en el escroto en los cuadros de anasarca generalizada y el que acompaña a la insuficiencia cardíaca.

10. ¿Qué otros trastornos del escroto se confunden a menudo con el hidrocele?

El hidrocele se diagnostica mediante la palpación del escroto y los testículos, con demostración de un acúmulo de líquido en los espacios limitados por la túnica vaginal testicular. Para asegurarlo, el mejor método es la transiluminación del contenido escrotal con colocación de una linterna por detrás del escroto. Otros procesos que se pueden confundir con el hidrocele son los siguientes:

- **Quistes epididimarios:** estos quistes son recesos que aparecen durante el desarrollo y que están unidos al epidídimo. Cuando se rellenan con esperma se denominan espermatoceles.
- **Hernia escrotal:** las asas intestinales se pueden deslizar hacia el escroto y aparecer en forma de una masa escrotal.
- **Varicocele:** este término se usa para denominar la dilatación varicosa de las venas escrotales («saco de gusanos», detectado en la palpación).
- **Tumores:** a diferencia de lo que ocurre con el hidrocele, los tumores no presentan transiluminación.

Infecciones

11. ¿Qué es la orquiepididimitis?

La orquiepididimitis es una inflamación del epidídimo y el testículo. Las infecciones alcanzan el testículo y el epidídimo por vía hematógena o bien a través de una vía ascendente desde la uretra y el conducto deferente. Los microorganismos más importantes que la causan son:

- En los adultos jóvenes son típicos los patógenos de transmisión sexual como *Neisseria gonorrhoeae, Ureaplasma urealyticum* y *Chlamydia trachomatis*.
- Los uropatógenos como *Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella* causan orquiepididimitis en los ancianos que presentan hiperplasia prostática e infecciones del tracto urinario.
- Los virus, como el de la parotiditis, alcanzan el escroto y el testículo por vía hematógena y causan predominantemente cuadros de orquitis en los niños.

12. ¿Qué es la balanitis?

La balanitis es una inflamación del glande. En los varones que no han sido circuncidados se asocia a la inflamación de la piel del prepucio (balanopostitis). La balanitis bacteriana inespecífica suele ser consecuencia de la higiene insuficiente.

13. ¿Cuáles son las causas más frecuentes de ulceración en el glande?

▪ **Herpes genital:** la infección por el virus herpes simple 2 (VHS-2) cursa con vesículas que se ulceran y curan con formación de costras.

▪ **Sífilis:** la infección por *Treponema pallidum* puede dar lugar a la aparición de una ulceración (chancro sifilítico).

▪ **Chancroide:** el chancroide da lugar a la aparición de una úlcera dolorosa y asociada a edema local y a linfadenopatía inguinal; se debe a *Hemophilus ducreyi*.

14. ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas de la gonorrea?

La infección por *N. gonorrhoeae* suele causar uretritis con eliminación de un exudado uretral purulento. Si se estudia con el microscopio este exudado se puede observar la presencia de microorganismos *Neisseriae* en forma de cocos emparejados (diplococos) en el citoplasma de los neutrófilos que aparecen en el frotis.

15. ¿Qué es la enfermedad de Peyronie?

La enfermedad de Peyronie es una fibromatosis de etiología desconocida que afecta a las fascias del pene. Causa una fibrosis progresiva, que se asocia a incurvación del pene, y esta da lugar a dolor en la erección y durante el coito.

Tumores y Trastornos Relacionados

16. ¿Cuál es el tumor más frecuente del tracto genital masculino?

El cáncer prostático, un tumor que aparece en varones de edad avanzada. En los varones menores de 40 años los tumores testiculares son los más frecuentes de entre los que afectan al aparato reproductor.

17. Indique los aspectos más importantes de los tumores testiculares.

▪ Son tumores infrecuentes; su incidencia es de tan sólo 5 casos por cada 100.000 varones.

▪ Representan menos del 1% de todos los tumores malignos en el varón.

▪ Su incidencia máxima se observa en los varones de 30 a 40 años de edad. Son infrecuentes en los niños prepuberales y en los ancianos.

▪ La mayor parte de los tumores testiculares (>90%) se origina a partir de las células germinales.

▪ La mayor parte de los tumores testiculares (>90%) son malignos.

▪ En ellos se observan marcadores tumorales séricos elevados en aproximadamente el 50% de los pacientes. Estos marcadores son la alfa-fetoproteína (AFP) y la gonadotropina coriónica humana (hCG).

▪ La quimioterapia con compuestos de platino, en combinación con la cirugía, ofrece resultados excelentes (tasa de curación >90%).

18. ¿Cuáles son los factores de riesgo del cáncer testicular?

▪ **Alteraciones de los cromosomas sexuales:** los tumores de células germinales muestran una incidencia del 25% en los pacientes con disgenesia gonadal, estados intersexuales, hermafroditas y seudohermafroditas. Afortunadamente, todos estos problemas son infrecuentes.

▪ **Criptorquidia:** esta anomalía se asocia a una incidencia de tumores de células germinales 10 veces superior a la habitual. Se desconoce si los tumores se desarrollan debido a que el testículo está en una localización anómala o bien si el testículo queda retenido debido a que presenta alteraciones.

19. Explique la histogénesis de los tumores de células germinales testiculares.

Los tumores de células germinales testiculares se originan a partir de las células germinales intratubulares, posiblemente espermatogonias o células germinales primordiales que sufren una transformación maligna. Esta transformación maligna se acompaña de cambios morfológicos característicos que pueden ser reconocidos histológicamente como carcinoma in situ o neoplasia intratubular testicular de células germinales (NITTCG). Las células germinales malignas muestran un núcleo aumentado de tamaño e hipercromático, además de un citoplasma abundante y repleto de glucógeno. Estas células se mantienen en el interior de los túbulos durante períodos variables de tiempo y, más adelante, se convierten en células tumorales infiltrantes que se diseminan hacia el exterior de los túbulos seminíferos.

Puntos Clave: Tumores y Trastornos Relacionados ☑

1. Los tumores testiculares son relativamente infrecuentes; sin embargo, son importantes debido a que afectan a varones que están en su etapa de mayor potencial reproductivo, es decir, entre los 30 y los 40 años de edad.
2. Los tumores de células germinales testiculares representan el 90% de todos los tumores del testículo y se pueden clasificar en dos grupos: seminomas y tumores de células germinales no seminomatosos.
3. El cáncer prostático es un tumor que afecta a los varones de edad avanzada y representa el tumor maligno más frecuente del varón.

20. ¿Cómo se diagnostica la NITTCG?

Los tumores de células germinales intratubulares testiculares preinvasoras se suelen diagnosticar de manera incidental en las biopsias testiculares efectuadas para el estudio de la infertilidad.

21. ¿Cómo se clasifican clínicamente los tumores testiculares?

La histogénesis y la clasificación anatomopatológica de los tumores testiculares han sido debatidas a lo largo de los 100 últimos años, y en términos generales no se ha llegado a alcanzar un consenso aceptable. Así, por razones prácticas, lo más adecuado es clasificar los tumores de células germinales testiculares en dos grandes grupos:

- Seminomas (40%).
- Tumores de células germinales no seminomatosos (TCGNS) (40%).

Aproximadamente, el 15% de los tumores está constituido por elementos seminomatosos y no seminomatosos. Dado que los elementos no seminomatosos poseen un grado de malignidad mayor que las células del seminoma, desde el punto de vista clínico esos tumores mixtos son tratados como si fueran TCGNS. El 5% restante de los tumores de células germinales está constituido por entidades infrecuentes como los tumores del seno endodérmico de los lactantes y los niños pequeños, el seminoma espermatocítico del anciano y los infrecuentes teratomas benignos.

22. Exponga los aspectos anatomopatológicos clave de los seminomas.

▪ Están constituidos por un único tipo celular.

▪ Las células tumorales poseen un citoplasma claro, repleto de glucógeno.

▪ Las células tumorales se disponen en nódulos o lobulillos rodeados por bandas de tejido fibroso infiltradas por linfocitos, macrófagos, células plasmáticas o células gigantes. Véase la figura 16-2.

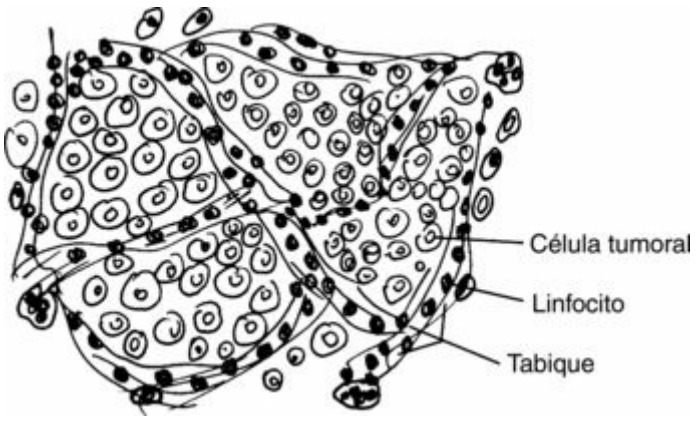


Figura 16-2. Seminoma. El tumor está constituido por un único tipo celular. Estas células tumorales muestran un núcleo vesicular y un citoplasma claro, y se disponen en nódulos rodeados por tabiques fibrosos. Los tabiques están infiltrados por linfocitos y por otras células inflamatorias mononucleares, con algunas células gigantes ocasionales.

▪ En el estudio macroscópico el tumor muestra una configuración lobulada y una coloración uniformemente blanquecina o amarillenta en la superficie de corte.

▪ Las metástasis se localizan inicialmente en los ganglios linfáticos abdominales paraaórticos.

23. Describa el curso clínico de la enfermedad causada por el seminoma.

- La mayoría de los pacientes tiene entre 25 y 45 años.
- El tumor aparece en forma de una masa escrotal.
- La mayoría de estos tumores se diagnostica en las fases tempranas, cuando el tumor todavía está confinado en el testículo; los tumores con metástasis ganglionares son infrecuentes y hoy en día son aún más infrecuentes los tumores con metástasis diseminadas.
- No existen marcadores tumorales serológicos para el seminoma.
- El tratamiento consiste en cirugía, radioterapia y quimioterapia.
- La tasa de curación es superior al 90%.

24. Exponga los aspectos clave de la anatomía patológica del TCGNS.

▪ Su histopatología es muy variable.

▪ Las células de carcinoma embrionario (CE) son las que originan la mayor parte de los casos de TCGNS.

▪ Las células CE pueden proliferar por sí mismas sin presentar diferenciación hacia otras células y, en estos casos, el tumor se denomina carcinoma embrionario.

▪ Las células CE que se diferencian hacia tejidos somáticos (p. ej., tejido neural y cartílago) y hacia tejidos extraembrionarios (p. ej., seno endodérmico y trofoblasto) dan lugar a tumores heterogéneos denominados teratocarcinomas.

▪ Si las células CE se diferencian hacia células trofoblásticas que se constituyen en el único componente maligno del tumor, el tumor se denomina coriocarcinoma.

▪ Si las células CE se diferencian hacia células del seno endodérmico y todo el tumor está constituido por dichas células, el tumor se denomina carcinoma del seno endodérmico.

▪ Si las células CE se diferencian hacia tejidos somáticos, el tumor se denomina teratoma.

25. Describa el curso clínico de la enfermedad causada por el TCGNS.

- La mayoría de los pacientes tiene entre 20 y 45 años.
- El tumor da lugar a una masa escrotal.
- Las metástasis aparecen con mayor frecuencia en el TCGNS que en el seminoma.
- Se observan marcadores tumorales serológicos elevados (AFP, hCG o ambas) en más del 80% de los pacientes.
- El tratamiento consiste en cirugía y quimioterapia.
- La tasa de curación es de aproximadamente el 90%.

26. ¿Qué son los tumores de células germinales mixtos?

Este término se utiliza para denominar los tumores constituidos por seminoma y por TCGNS. La malignidad de estos tumores radica principalmente en su componente de células CE (es decir, las células malignas del TCGNS) y, por tanto, su tratamiento es similar al del TCGNS.

27. ¿Cuál es la incidencia del carcinoma embrionario puro, el coriocarcinoma y el carcinoma del seno endodérmico en los varones adultos?

Todos estos tumores son infrecuentes. La mayor parte de los TCGNS corresponde a teratocarcinomas que contienen células CE y células de otros tipos tisulares que se diferencian a partir de las primeras. Los carcinomas embrionarios puros representan aproximadamente el 3% de todos los tumores de células germinales. Los coriocarcinomas testiculares puros son extremadamente infrecuentes (un caso por cada 1.000 tumores testiculares). Los carcinomas del seno endodérmico son casi inexistentes en los varones adultos.

28. Defina el tumor del seno endodérmico.

El tumor del seno endodérmico, también denominado tumor del saco vitelino, es un tumor testicular que se observa frecuentemente en la primera niñez. Los aspectos clave de este tumor son los siguientes:

- La mayoría de los pacientes (99%) tiene menos de 4 años.
- Este tumor está constituido por células similares a las del saco vitelino. Hay que recordar que el saco vitelino es una estructura extraembrionaria que permanece unida a la pared abdominal anterior del feto en sus fases iniciales. Presenta una involución durante la semana 16 del embarazo y no se observa en el adulto. Así, los tumores del seno endodérmico están constituidos por tejidos extraembrionarios y, en cierto sentido, son similares a los coriocarcinomas, otro tipo tumoral constituido por células extraembrionarias (en este caso de la placenta).
- Las células tumorales se disponen en varios patrones, como en estructuras glomeruloides denominadas cuerpos de Schiller-Duval.
- La AFP se puede detectar en el suero de todos los pacientes y es un buen marcador serológico.
- La tasa de curación es de aproximadamente el 100%.

29. ¿Qué son los tumores de las células de los cordones sexuales testiculares?

Los tumores de las células de los cordones sexuales representan aproximadamente el 5% de todos los tumores testiculares primarios. En este grupo de tumores se incluyen los siguientes:

- **Tumor de células de Leydig:** está constituido por masas sólidas de células bien diferenciadas. Estas células presentan un núcleo redondeado y un citoplasma eosinófilo bien desarrollado. Son similares a las células de Leydig normales y pueden contener estructuras cristaloides de Reinke.
- **Tumor de células de Sertoli:** las células tumorales forman cordones o túbulos rodeados por una membrana basal.

30. Señale los aspectos clave del tumor de células de Leydig.

▪ Este tumor puede aparecer a cualquier edad, desde la lactancia hasta la vejez.

▪ La mayor parte de los tumores de células de Leydig son benignos, pero algunos son malignos. Los tumores de células de Leydig malignos tienen un grado de malignidad bajo y, por tanto, su pronóstico es relativamente favorable.

▪ El estudio histológico no permite determinar si un tumor de células de Leydig concreto es benigno o maligno.

▪ La mayor parte de estos tumores presenta actividad hormonal, pero algunos son inactivos.

▪ Los tumores de células de Leydig pueden segregar andrógenos o estrógenos.

▪ El exceso de andrógenos causa pubertad prematura y macrogenitosomía en los niños prepuberales, pero en los adultos no suele dar lugar a síntomas específicos.

▪ El exceso de estrógenos puede causar ginecomastia en los varones adultos.

31. ¿Cuáles son los tumores testiculares más frecuentes en el anciano?

Los tumores primarios de células germinales o de células de los cordones sexuales son infrecuentes en el anciano. La mayor parte de los tumores testiculares que presentan los ancianos son metástasis por linfoma, carcinoma prostático o cáncer gastrointestinal.

32. Exponga los aspectos clave de los tumores del pene.

▪ El cáncer del pene es infrecuente en Estados Unidos pero se observa con una frecuencia mucho mayor en América del Sur y en los países en vías de desarrollo de Asia y África.

▪ Los factores de riesgo son la higiene insuficiente y la infección por el virus del papiloma humano (VPH).

▪ Casi todos los tumores malignos corresponden a carcinoma epidermoide.

▪ La mayor parte de estos tumores aparece en forma de una ulceración o de una placa indurada en la mucosa.

▪ Los tumores verrugosos exofíticos (denominados condilomas gigantes de Buschke y Lowenstein) son formas infrecuentes del carcinoma epidermoide de bajo grado de malignidad.

▪ Pueden dar lugar a metástasis en los ganglios linfáticos inguinales.

▪ La tasa de supervivencia a los 5 años con los tratamientos actuales es del 60%.

33. Defina la enfermedad de Bowen y la eritroplasia de Queyrat.

Estas denominaciones se aplican a la misma enfermedad. Tradicionalmente, el término utilizado para designar el carcinoma epidermoide in situ del pene ha sido el de enfermedad de Bowen. La eritroplasia de Queyrat es un carcinoma in situ del glande que aparece en forma de placas rojizas; con el paso del tiempo el 10-20% de estas lesiones se transforma en un carcinoma epidermoide infiltrante.

34. ¿Qué es el condiloma acuminado?

El condiloma acuminado, o verruga genital, es un papiloma causado por el VPH. Lo más habitual es que aparezca en el glande, aunque también se puede observar en la piel del cuerpo del pene. Los papilomas están revestidos por un epitelio escamoso hiperplásico con coilocitosis, una característica típica de todas las lesiones causadas por el VPH (el coilocito es la manifestación clásica de la infección por VPH en la célula). Los condilomas acuminados se deben a ciertos isotipos del VPH que no causan cáncer. Así, estas verrugas genitales no son precancerosas y no evolucionan hacia carcinoma infiltrante.

Los condilomas acuminados se deben diferenciar de los condilomas planos, que son pápulas planas debidas a sífilis secundaria. Los condilomas planos pueden aparecer en órganos genitales y también en otras muchas localizaciones, especialmente en las palmas y las plantas.

35. ¿Cuál es la causa de la hiperplasia nodular prostática?

La hiperplasia nodular de la próstata, también denominada hiperplasia benigna prostática (o bien, entre los cirujanos, hipertrofia benigna de próstata [HBP]) es una enfermedad frecuente que afecta a muchos varones de edad avanzada. Su patogenia es desconocida pero se considera debida a una alteración en la proporción normal entre la testosterona y los estrógenos que tiene lugar en la vejez. Se supone que las células de la parte central (periuretral) de la próstata proliferan en respuesta a un incremento relativo de los estrógenos o a una reducción de la testosterona en la sangre. Se desconocen las razones por las que esta modificación induce hiperplasia:

- Afecta predominantemente a la parte central de la próstata.
- Es más frecuente en los varones de raza negra que en los de raza blanca.
- Muestra variaciones geográficas en los diferentes grupos de población y es más frecuente en Estados Unidos y en Europa occidental que en otras áreas del mundo.
- No está relacionada con el cáncer.

36. Describa las características anatomopatológicas de la hiperplasia nodular prostática.

- Aspecto macroscópico:
  - Próstata aumentada de tamaño, nodular, dura y elástica, con un peso doble o más del doble del normal.
  - La porción periuretral (central) está ampliada por nódulos que comprimen la parte periférica.
  - La porción periférica está comprimida con formación de la «cápsula quirúrgica» (denominada de esta forma debido a que la parte nodular central puede ser extraída en la prostatectomía suprapúbica).
  - La uretra está comprimida y presenta una configuración tortuosa o deformada.
  - La banda de tejido fibromuscular que rodea a la cresta interureteral vesical puede presentar protrusión en la vejiga y actuar como una «válvula de bola».
- Aspecto microscópico:
  - Las glándulas hiperplásicas están revestidas por células cilíndricas y cúbicas que a menudo se proyectan hacia la luz.
  - La estructura global de las glándulas prostáticas está conservada; todas ellas están constituidas por dos capas: células epiteliales secretoras en la capa interna y células basales en la externa.
  - El estroma contiene células musculares lisas hiperplásicas y células fibroblásticas.

Véase la figura 16-3.

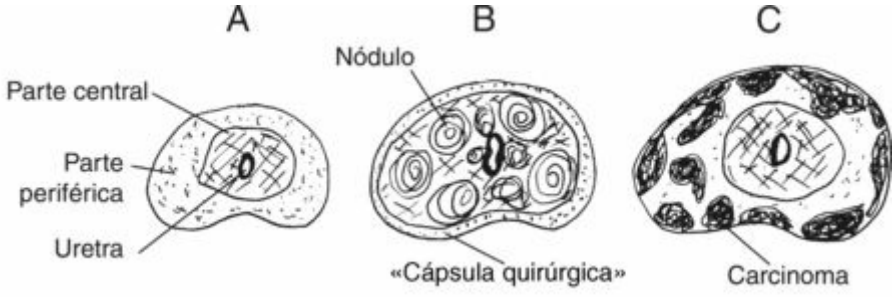


Figura 16-3. Enfermedades prostáticas. **A,** Próstata normal. En la superficie de corte se pueden observar las partes central (periuretral) y periférica de la glándula. **B,** Hiperplasia nodular. Los nódulos hiperplásicos ocupan la porción central de la glándula. La parte periférica está comprimida, con formación de la denominada «cápsula quirúrgica». La uretra también está comprimida por los nódulos y puede presentar deformación. **C,** Carcinoma prostático. Los tumores malignos se originan característicamente en la parte periférica de la glándula.

37. ¿Cuáles son las alteraciones secundarias a la obstrucción del flujo urinario causada por la HBP?

- Uretra comprimida y con configuración tortuosa.
- Dilatación e hipertrofia vesical (la pared muestra «trabeculación» intraluminal debido a la hiperplasia y la hipertrofia de las células musculares lisas).
- Cistitis.
- Se pueden formar cálculos en la orina estancada e infectada.
- Puede aparecer prostatitis y orquiepididimitis por extensión de las infecciones vesicales.
- Hidrouréter y ureterohidronefrosis (la función renal puede quedar comprometida con el paso del tiempo).

38. ¿Cuáles son las características clínicas de la hiperplasia prostática benigna?

- Los síntomas se deben a la compresión de la uretra y a la retención de la orina.
- Disuria (necesidad de orinar con frecuencia, debilidad del chorro de la orina, micción dubitativa y vaciamiento incompleto de la vejiga).
- Infecciones vesicales.
- Disfunción del tracto urinario por la obstrucción del flujo de orina.

39. ¿Cuál es la incidencia del carcinoma prostático?

Es el tumor más frecuente en los varones. Representa la segunda causa de fallecimiento por cáncer en los varones, tras el cáncer pulmonar.

40. Señale los aspectos clave del carcinoma prostático.

▪ Es una enfermedad de la vejez. Su incidencia aumenta proporcionalmente con la edad.

▪ Los factores de riesgo son raciales y familiares, pero no están bien definidos.

▪ Las hormonas desempeñan una función; el carcinoma prostático nunca se desarrolla en los varones castrados antes de la pubertad.

▪ El antígeno prostático específico (PSA) se utiliza para vigilar y controlar los tumores (es una prueba de sensibilidad elevada pero de especificidad baja).

41. Describa las características anatomopatológicas del carcinoma prostático.

▪ Da lugar a una induración multifocal localizada con mayor frecuencia en las zonas externas y en el lóbulo posterior (se puede palpar en la exploración rectal).

▪ Desde el punto de vista histológico los tumores son adenocarcinomas con un estroma desmoplásico.

▪ El tumor tiende a infiltrar los nervios, las vesículas seminales y los órganos pélvicos adyacentes (vejiga y recto).

▪ Son frecuentes las metástasis en los ganglios linfáticos regionales y en los huesos.

▪ Las metástasis más frecuentes se localizan en las vértebras y el sacro.

▪ Las metástasis son a menudo osteoblásticas y se asocian a un incremento en la concentración sérica de la fosfatasa alcalina.

42. ¿Qué significación tiene la clasificación de Gleason?

La clasificación de Gleason se utiliza para determinar el grado del carcinoma prostático en una escala de 1 a 5. Los tumores de grado bajo muestran un pronóstico relativamente bueno. Los tumores de grado alto son invariablemente mortales.

43. ¿Qué es el carcinoma prostático oculto?

Los carcinomas prostáticos que son clínicamente inaparentes y que se detectan en forma de lesiones microscópicas en la autopsia o en una biopsia realizada de manera aleatoria se denominan ocultos. Los carcinomas histológicamente ocultos se observan en aproximadamente el 30% de todos los varones de 50 años de edad y en hasta el 70% de los mayores de 80 años.

44. ¿Cuáles son los métodos de mayor utilidad para el diagnóstico del carcinoma prostático?

- **Biopsia:** establece el diagnóstico definitivo y se realiza con facilidad.
- **Ecografía:** esta técnica tiene utilidad para la localización de «áreas sospechosas» induradas. La biopsia guiada mediante ecografía tiene más precisión que la toma de biopsias efectuadas aleatoriamente.
- **Tomografía computarizada:** este método es útil para evaluar la intensidad de la diseminación del cáncer prostático y para determinar el estadio de la enfermedad.
- **PSA:** este marcador tiene utilidad para la evaluación de los grupos de población a riesgo. No obstante, la elevación de la concentración sérica del PSA también se puede observar en cuadros de HBP y de prostatitis. Algunos carcinomas prostáticos indiferenciados cursan con una concentración del PSA en el rango normal (<4 mg/ml).

45. ¿Cuál es el pronóstico del carcinoma prostático?

El pronóstico depende del estadio de la enfermedad y de grado del tumor. Los tumores localizados y de grado histológico bajo se acompaña de un pronóstico bueno (tasa de supervivencia a los 10 años, 95%). Los tumores de grado histológico alto que se extienden hacia los tejidos adyacentes se acompañan de una tasa de supervivencia a los 5 años del 50%. Los tumores de alto grado de malignidad que han dado lugar a metástasis en huesos y en órganos alejados tienen un pronóstico malo (supervivencia de 2-3 años).

46. ¿Cuál es el tratamiento del carcinoma prostático?

En los tumores localizados y de grado histológico bajo, especialmente los que se descubren en varones mayores de 70 años de edad, lo mejor es no intervenir; no hay ninguna prueba definitiva de que la prostatectomía temprana sea útil en el tratamiento de estos tumores. Se han efectuado algunos avances en la radioterapia y la quimioterapia de los tumores de grado alto de malignidad, pero los resultados no son prometedores.

47. ¿Cómo se lleva a cabo la resección de la próstata?

La hiperplasia prostática benigna se puede tratar mediante resección transuretral (RTU), que en el lenguaje habitual se compara con la estrategia «Roto-Rooter» para desatascar las tuberías de casa. La prostatectomía radical se utiliza en el tratamiento de los carcinomas.

48. ¿Cuáles son las consecuencias de la prostatectomía?

Las complicaciones más frecuentes son la incontinencia y la disfunción eréctil (impotencia). Tras la prostatectomía radical realizada como tratamiento del cáncer solamente el 5% de los pacientes mantiene una función sexual normal, mientras que en el 15-20% se observan algunos signos de incontinencia urinaria.

Páginas En Internet

1. http://www.cancer.gov/cancertopics/types/testicular/
2. http://www-medlib.med.utah.edu/WebPath/webpath.html#MENU
3. http://www.emedicine.com/med/topic3232.htm#section~future_and_controversi
4. http://www.emedicine.com/radio/topic574.htm
5. http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/bladdercancer.html

Bibliografía

1. Bostwick, D.G.; Qian, J.; Schlesinger, C., Contemporary pathology of prostate cancer, *Urol Clin North Am* **30** (2003) 181–207.
2. Burke, H.B.; Bostwick, D.G.; Meiers, I.; Montironi, R., Prostate cancer outcome: epidemiology and biostatistics, *Anal Quant Cytol Histol* **27** (2005) 211–217.
3. Cubilla, A.L.; Velazques, E.F.; Reuter, V.E.; *et al.*, Warty (condylomatous) squamous cell carcinoma of the penis. A report of 11 cases and proposed classification of "verruciform" penile tumors, *Am J Surg Pathol* **24** (2000) 505–512.
4. Epstein, J.I., What's new in prostate cancer disease assessment in 2006?*Curr Opin Urol* **16** (2006) 146–151.
5. Looijenga, L.H.; Gillis, A.J.; Stoop, H.J.; *et al.*, Chromosomes and expression in human testicular germ-cell tumors: insight into their cell of origin and pathogenesis, *Ann N Y Acad Sci* **1120** (2008) 187–214.
6. Luzz, G.A.; O'Brien, T.S., Acute epididymitis, *BJU Int* **87** (2001) 747–755.
7. Montironi, R.; Mazzucchelli, R.; Scarpelli, M.; *et al.*, Morphological diagnosis of urothelial neoplasms, *J Clin Pathol* **61** (2008) 3–10.

Capítulo 17. Tracto Genital Femenino y Mama

Ivan Damjanov, MD, PhD

1. Señale cuáles son las partes principales del tracto genital femenino.

- Vulva.
- Vagina.
- Cérvix.
- Útero.
- Trompas de Falopio.
- Ovarios.

2. ¿Cuáles son las enfermedades principales del sistema genital femenino y de las mamas?

- Infecciones.
- Alteraciones inducidas por hormonas.
- Tumores.

Puntos Clave: Enfermedades Del Tracto Genital Femenino ☑

1. Las enfermedades más importantes del tracto genital femenino y la mama son las infecciones, los trastornos relacionados con hormonas y los tumores.

2. Los órganos genitales están afectados por las enfermedades de transmisión sexual, que pueden ascender hasta los anejos uterinos y causar una enfermedad inflamatoria pélvica (EIP).

Infecciones

3. ¿Cuál es la prevalencia de las enfermedades de transmisión sexual (ETS) en las mujeres?

Son muy frecuentes. En Estados Unidos hay aproximadamente 5 millones de mujeres infectadas por el virus herpes simple genital (HSV-2, *herpes simplex virus 2*), 3 millones infectadas por *Chlamydia trachomatis* y 2 millones con infección genital por el virus del papiloma humano (HPV, *human papillomavirus*).

4. ¿Cuáles son los signos y síntomas principales de las ETS en la mujer?

- Exudado vaginal.
- Lesiones vulvares (p. ej., vesículas y úlceras).
- Dolor pélvico o masa en la pelvis.
- Molestias durante el coito (dispareunia).

5. Indique cuáles son los virus patógenos que causan infecciones en el tracto genital femenino (vulva, vagina y cérvix).

- **HSV-2:** da lugar a la aparición de vesículas que presentan coalescencia y ulceración. Estas vesículas aparecen a los 3-7 días del coito causante de la infección, pero solamente en aproximadamente el 30% de las mujeres infectadas. Las úlceras pueden persistir entre 1 y 3 semanas, pero curan espontáneamente sin cicatrización. El virus migra a lo largo de los nervios hasta los ganglios lumbares, donde permanece de forma latente a lo largo de toda la vida. El virus puede presentar reactivación y descender hasta la vulva, induciendo vesículas recurrentes.
- **HPV:** esta enfermedad causa infecciones crónicas que en algunos casos curan espontáneamente, mientras que en otros dan lugar en última instancia a la aparición de un cáncer. La verruga vulvar gigante se denomina condiloma acuminado. Las lesiones de la vagina y el cérvix causadas por el HPV suelen ser planas y se reconocen mejor en los frotis teñidos con Papanicolaou.

6. ¿Cuáles son las causas más frecuentes de las vaginitis?

▪ ***Candida albicans:*** este hongo reside en la vagina de aproximadamente el 10% de las mujeres que, generalmente, no son conscientes de la infección. El embarazo, los anticonceptivos orales y la diabetes estimulan el crecimiento del hongo con aparición de placas blanquecinas en las mucosas y con un aumento del exudado vaginal acompañado de prurito. El diagnóstico se realiza a través del estudio microscópico de preparaciones en fresco o de los frotis teñidos con Papanicolaou.

▪ ***Trichomonas vaginalis:*** estos protozoos flagelados se diagnostican mejor con el microscopio en preparaciones en fresco (es decir, frotis no teñidos del exudado vaginal, en los que se pueden observar los protozoos en movimiento). *T. vaginalis* también se detecta en los frotis teñidos con Papanicolaou.

▪ ***Gardnerella vaginalis:*** este microorganismo crece en la vagina. La infección se reconoce mejor en los frotis teñidos con Papanicolaou a través de la aparición de las denominadas «células indicio» (son células escamosas cubiertas por bacilos). Los hallazgos citológicos observados en las diferentes formas de vaginitis quedan ilustrados en la figura 17-1.

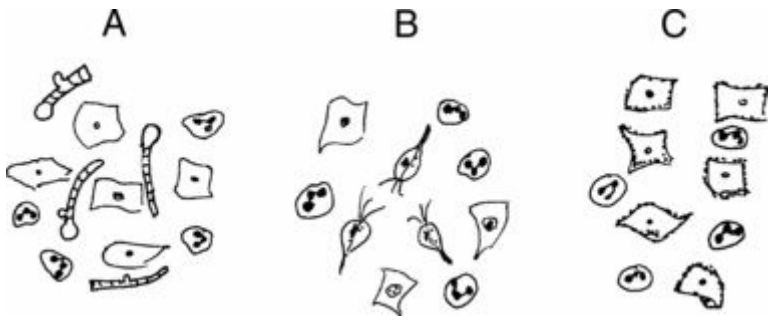


Figura 17-1. Hallazgos citológicos en las diferentes formas de vaginitis. En todos los frotis vaginales se pueden observar células vaginales epiteliales descamadas y células inflamatorias (neutrófilos). **A,** Vaginitis por *Candida albicans;* el frotis contiene hifas fúngicas. **B,***Trichomonas vaginalis;* el frotis contiene protozoos ciliados. **C,***Gardnerella vaginalis;* el frotis contiene «células indicio» (es decir, células escamosas con núcleo hipercromático, citoplasma plegado y numerosas bacterias adheridas en su superficie).

7. ¿Qué es la enfermedad inflamatoria pélvica (EIP)?

En la práctica clínica, el término EIP se utiliza para denominar las infecciones extendidas que afectan a más de una parte del tracto genital femenino superior. Las infecciones de las trompas de Falopio (salpingitis), que se observan casi de manera invariable, se pueden acompañar de endometritis o de ovaritis y peritonitis. El material purulento tiende a acumularse en las trompas de Falopio (piosalpinx), pero también puede salir hacia la pelvis, donde se acumula en los recovecos formados por las adherencias fibrosas que se establecen con otros órganos (p. ej., absceso tuboovárico).

8. Describa las causas más frecuentes de EIP.

La EIP es con mayor frecuencia una complicación de las infecciones de transmisión sexual causadas por *Neisseria gonorrhoeae* y *C. trachomatis*. Con menos frecuencia aparece como complicación de infecciones puerperales (es decir, infecciones ascendentes polimicrobianas durante el parto o el aborto). En estos casos la EIP se debe a estafilococos, estreptococos o bacterias entéricas, que generalmente invaden de manera conjunta el tracto genital superior a partir del endometrio infectado.

9. Señale cuáles son las manifestaciones clínicas de la EIP.

▪ Infertilidad por oclusión de las trompas de Falopio.

▪ Infección inespecífica crónica con fiebre, malestar y fatiga.

▪ Masa pélvica dolorosa a la palpación, asociada a menudo a dolor durante la distensión vesical, la defecación y el coito (dispareunia).

▪ Peritonitis (adherencias peritoneales secundarias a la diseminación peritoneal de la enfermedad).

▪ Septicemia (una complicación sistémica infrecuente debida a la entrada de las bacterias en la sangre).

Vulva y Vagina

10. ¿Cuáles son las enfermedades más frecuentes de la vulva?

Las enfermedades más frecuentes de la vulva son las infecciosas, especialmente las que afectan a las zonas húmedas (p. ej., candidiasis) y a los folículos pilosos (p. ej., forúnculo estafilocócico). La piel de la vulva puede estar afectada por cualquier otra enfermedad cutánea, tal como la psoriasis o el eczema. El vitíligo (un cuadro de pérdida de la pigmentación de etiología desconocida) también puede afectar a la vulva.

11. ¿Qué es la leucoplasia vulvar?

Tal como su denominación implica, la leucoplasia es un engrosamiento blanquecino y de tipo placa que aparece en las mucosas y que se puede observar a simple vista. El término clínico incluye diversas entidades patológicas:

- Dermatosis inflamatorias (p. ej., psoriasis o eczema).
- Liquen escleroso, una enfermedad de etiología desconocida que se caracteriza por atrofia de la epidermis y por fibrosis esclerosante de la dermis subyacente.
- Hiperplasia escamosa con hiperqueratosis y con inflamación crónica de la dermis de etiología desconocida.
- Tumores (p. ej., una neoplasia intraepitelial vulvar).

12. ¿Qué es el condiloma acuminado?

Condiloma acuminado es otra denominación que se da a las verrugas genitales, que generalmente están causadas por los tipos 6 u 11 del HPV.

Puntos Clave: Vulva y Vagina ☑

1. La vulva se infecta a menudo por el virus del papiloma humano, que causa condiloma acuminado y puede contribuir a la génesis del carcinoma.
2. El cáncer de la vulva y la vagina es generalmente un carcinoma epidermoide.

13. ¿Qué es la coilocitosis?

La coilocitosis es un signo de infección por el HPV. Los núcleos de las células escamosas infectadas muestran contornos irregulares y un aspecto en «pasa». El núcleo es hipercromático y está desplazado lateralmente por un citoplasma claro. Esta configuración es el origen del término coilocitosis, que procede de un vocablo griego que significa «células en cuchara». Las partículas víricas se pueden observar en el núcleo con el microscopio electrónico y también son demostrables con técnicas de inmunohistoquímica.

14. ¿Cuál es la prevalencia del carcinoma vulvar?

El carcinoma vulvar es infrecuente. Se suele diagnosticar en mujeres de edad avanzada y representa tan sólo el 3% de todos los tumores malignos del tracto genital femenino, además de que es ocho veces menos frecuente que el cáncer cervical.

15. ¿Qué es la neoplasia vulvar intraepitelial (VIN, vulvar intraepithelial neoplasia)?

La VIN, también denominada carcinoma vulvar in situ o enfermedad de Bowen vulvar, es un carcinoma epidermoide preinfiltrante. A menudo es multicéntrica y, de la misma manera que ocurre con los carcinomas cervical y vaginal, generalmente se asocia a la infección por el HPV.

16. Describa las características histológicas del carcinoma vulvar.

La mayor parte de los carcinomas vulvares pertenece histológicamente al grupo de carcinomas epidermoides queratinizados o pobremente diferenciados (basaloides). Otras formas histológicas, como la enfermedad de Paget extramamaria y el melanoma, son infrecuentes.

17. ¿Cuál es la incidencia del carcinoma de la vagina?

El carcinoma vaginal es infrecuente y representa tan sólo el 1% de todos los cánceres del tracto genital femenino.

18. Indique las características histológicas del carcinoma vaginal.

La mayor parte de los carcinomas vaginales diagnosticados en las mujeres adultas pertenece al tipo epidermoide. Los adenocarcinomas de células claras son tumores vaginales infrecuentes y en su mayor parte aparecen en mujeres jóvenes cuyas madres fueron tratadas con dietilestilbestrol durante el embarazo. El denominado sarcoma botrioides es un tumor vaginal infrecuente que afecta a niñas menores de 5 años.

Cérvix

19. ¿Cuáles son las causas más frecuentes de la cervicitis?

La cervicitis adopta varias formas. La cervicitis aguda mucopurulenta es característica de las infecciones de transmisión sexual y se debe más a menudo a la infiltración del endocérvix por *Chlamydia* y *N. gonorrhoeae*. Estas infecciones pueden persistir y diseminarse en dirección ascendente causando endometritis o EIP. La infección crónica persistente o recurrente del epitelio escamoso del exocérvix se debe fundamentalmente a los virus HPV y HSV-2. Una inflamación crónica e inespecífica del endocérvix, de grado leve y causada por bacterias vaginales saprófitas se observa a veces en muchas mujeres, pero carece de significación clínica. En algunas mujeres puede dar lugar a la formación de pólipos endocervicales, que son causa de «manchado/sangrados».

20. ¿Cuál es la incidencia del carcinoma cervical?

El carcinoma infiltrante del cérvix es el segundo tumor maligno más frecuente del tracto genital femenino. A pesar de que anualmente se diagnostican tan sólo 13.000 casos nuevos de carcinoma cervical infiltrante, en los frotis teñidos con Papanicolaou se diagnostican 1 millón de casos en las fases preinfiltrantes cuya curación es posible antes de que lleguen a causar infiltración.

21. Indique los factores de riesgo del cáncer cervical.

La infección por los tipos de HPV de riesgo alto (tipos 16, 18, 31 y 33) es el factor de riesgo más importante para el cáncer cervical. Otros factores de riesgo son el inicio de la actividad sexual a una edad temprana, el mantenimiento de relaciones sexuales con parejas múltiples y la multiparidad. El consumo de cigarrillos desempeña una función importante como cocarcinógeno.

Puntos Clave: Cérvix ☑

1. El carcinoma cervical está relacionado con la infección por el virus del papiloma humano.
2. El carcinoma cervical y las lesiones precursoras del mismo (neoplasia intraepitelial cervical) se pueden detectar en la citología exfoliativa vaginal (frotis teñido con Papanicolaou).

22. ¿Cuál es el método más eficaz para el diagnóstico del carcinoma cervical?

Lo son las células tumorales obtenidas fácilmente mediante el raspado del cérvix durante la exploración ginecológica convencional; así, los frotis teñidos con Papanicolaou constituyen el método más eficaz para el diagnóstico del carcinoma cervical preinfiltrante e infiltrante. La positividad de la citología exfoliativa debe ser confirmada mediante una biopsia, que generalmente se lleva a cabo bajo control colposcópico. El colposcopio (realmente es un microscopio vaginal) ofrece al ginecólogo una visualización magnificada y detallada del cérvix, lo que le permite obtener muestras tisulares de las zonas alteradas del mismo.

23. Defina la neoplasia cervical intraepitelial (CIN, cervical intraepithelial neoplasia).

La CIN es un espectro de alteraciones neoplásicas del epitelio escamoso del cérvix que son precursoras del carcinoma epidermoide infiltrante. El grado de la CIN va de I a III y estos grados se pueden expresar de manera descriptiva como displasia leve, moderada o intensa, o carcinoma in situ. En el frotis teñido con Papanicolaou las lesiones son clasificadas por los citólogos como lesiones intraepiteliales escamosas de bajo o alto grado de malignidad.

Generalmente, la CIN I está causada por los tipos de HPV de riesgo bajo. La atipia coilocítica se limita característicamente al tercio inferior del epitelio escamoso. En los casos en los que la atipia es más pronunciada y se extiende hacia las capas superficiales del epitelio escamoso, se clasifica como de grado moderado (CIN II). Si la atipia nuclear afecta a todas las capas del epitelio, en cuyo caso no existen signos de maduración en la superficie, el cáncer se clasifica como CIN III. Las lesiones clasificadas como CIN II y CIN III se deben a los tipos de HPV de riesgo alto.

24. ¿Progresa la CIN en todos los casos hacia carcinoma infiltrante?

La mayor parte de los casos de CIN no progresa a carcinoma infiltrante. Sin embargo, no es posible en un caso individual determinar con antelación si la lesión va a evolucionar hacia un tumor infiltrante o bien va a presentar regresión. De esta manera, todas las lesiones de CIN se deben tratar como cánceres potenciales. La posibilidad de que una CIN evolucione hacia cáncer infiltrante depende de su grado histológico. Más del 85% de todas las lesiones CIN I presenta regresión espontánea, el 10% evoluciona a CIN III y el 2-3% evoluciona hacia tumor infiltrante. Aproximadamente, el 25% de todas las lesiones de CIN III no tratadas va a evolucionar hacia carcinoma infiltrante, generalmente en el transcurso de los 10 años siguientes al establecimiento del diagnóstico.

25. ¿Cómo se trata la CIN?

El tratamiento de la CIN depende de su grado histológico y de la extensión de la afectación cervical. Tras la biopsia inicial las lesiones de CIN I se controlan mediante la realización a intervalos regulares de frotis teñidos con Papanicolaou, exploración colposcópica o ambos. Las lesiones de CIN de alto grado de malignidad deben ser eliminadas quirúrgicamente mediante conización (es decir, la eliminación mediante vaporización con láser o mediante criocirugía del cono tisular que rodea al conducto endocervical y que incluye la zona de transformación). Las mujeres en las que se ha diagnosticado una CIN muestran un aumento en el riesgo de desarrollo de cáncer cervical, vulvar y vaginal, por lo que deben ser evaluadas a intervalos regulares durante el resto de su vida.

26. Describa la edad de las pacientes a la que se observa una incidencia mayor de CIN y de carcinoma cervical infiltrante.

La incidencia máxima de las lesiones de CIN I y de CIN II se observa en las mujeres de 25 años. Laincidencia máxima de las lesiones de CIN III y del carcinoma cervical infiltrante se observa enlas mujeres de 35 a 40 años y de aproximadamente 50 años, respectivamente. Si asumimos que una lesión de CIN II se inicia a los 25 años, podemos predecir que, si no se trata, va a evolucionar hacia carcinoma in situ en el transcurso de 10-15 años y que va a transformarse de un carcinoma in situ a un carcinoma infiltrante a lo largo de los 10-15 años siguientes.

27. ¿Ha disminuido durante los dos últimos decenios la edad de las mujeres en la que se observa la incidencia máxima de CIN y de cáncer infiltrante?

La CIN se diagnostica cada vez más temprano. Los datos epidemiológicos demuestran que todas las formas de neoplasia cervical se diagnostican en la actualidad a una edad menor que la correspondiente a hace unos pocos decenios. En parte, ello se debe al cambio de las costumbres sexuales, de manera que en el momento presente es mayor el número de mujeres que inician su actividad sexual a una edad más temprana. Por otra parte, este dato también está relacionado con la aplicación generalizada de los frotis teñidos con Papanicolaou en la mayor parte de los países desarrollados. Sin embargo, todo ello deja sin explicación el incremento en la incidencia de cáncer cervical infiltrante en mujeres menores de 35 años que se ha observado en todos los países del mundo.

28. ¿Cuáles son las características del carcinoma cervical infiltrante en el estudio macroscópico?

En el estudio macroscópico el carcinoma cervical infiltrante puede adoptar tres formas:

- Ulceración.
- Masa exofítica protruyente.
- Lesión infiltrante con induración o deformidad del cérvix («cérvix en tonel»).

El carcinoma microinfiltrante se diagnostica de manera inesperada en aproximadamente el 5% de las biopsias cervicales realizadas en pacientes en las que en el estudio colposcópico se consideró presentaban CIN. Estos carcinomas microinfiltrantes no presentan características macroscópicas distintivas, y el diagnóstico solamente se establece por la observación de nidos microscópicos de células neoplásicas que infiltran superficialmente el estroma endocervical. De manera arbitraria se ha decidido utilizar el término carcinoma microinfiltrante cuando la infiltración no profundiza más de 5 mm desde la membrana basal que delimita la CIN preinfiltrante restante.

29. ¿Cuáles son las características histopatológicas del carcinoma cervical infiltrante?

Aproximadamente el 85% de todos los carcinomas cervicales se clasifica como carcinoma epidermoide. Los adenocarcinomas que se originan a partir de las glándulas endocervicales representan aproximadamente el 10% de los tumores. El 5% restante corresponde a variantes menos frecuentes, como los carcinomas adenoescamoso, neuroendocrino (células pequeñas) e indiferenciado.

30. ¿Cómo se disemina el carcinoma cervical?

El carcinoma cervical tiende a infiltrar localmente la vagina y los parametrios, y también causa metástasis en los ganglios linfáticos pélvicos. En las fases avanzadas de la diseminación del cáncer se observan infiltración del recto y la vejiga y metástasis en órganos distantes. La obstrucción del flujo de orina es una causa frecuente de muerte.

31. ¿Cuál es el pronóstico respecto a la supervivencia de las pacientes a las que se diagnostica cáncer cervical?

El pronóstico del cáncer cervical tratado mediante histerectomía, con o sin radioterapia, depende principalmente del estadio del tumor en el momento en el que se establece el diagnóstico. Las tasas de supervivencia a los 5 años son las siguientes:

- **Estadio I:** limitado al cérvix (80-90%).
- **Estadio II:** afectación de la vagina, el tercio superior de la vagina o la parte medial de los parametrios (75%).
- **Estadio III:** extensión lateral hasta la pared pélvica o la parte inferior de la vagina (35%).
- **Estadio IV:** extensión más allá de la pelvis verdadera o presencia de metástasis en órganos distantes (10-15%).

Cuerpo Del Útero

32. Indique cuáles son las enfermedades más importantes del cuerpo del útero.

- Trastornos hormonales con hemorragia endometrial disfuncional o con hiperplasia endometrial.
- Tumores.

33. ¿Cuáles son las causas de la hemorragia uterina disfuncional?

La hemorragia uterina disfuncional se define como un cuadro hemorrágico que no tiene una causa orgánica y que supuestamente está relacionado con algún trastorno endocrino. Sus causas principales son las siguientes:

- **Fracaso de la ovulación:** el ciclo menstrual está constituido por las fases proliferativa y no proliferativa, separadas por la ovulación en el punto medio del ciclo. En el momento de la ovulación el endometrio deja de proliferar e inicia una fase secretora no proliferativa. Si no se produce la ovulación, el endometrio sigue proliferando hasta que llega a superar su propia vascularización sanguínea. En este momento, la parte superficial del endometrio presenta isquemia y comienza a experimentar necrosis, lo que da lugar a una hemorragia que aparece característicamente 2-3 semanas después de la fecha de la «falta de la menstruación». La hemorragia anovulatoria tiene lugar con mayor frecuencia en las épocas de la pubertad y de la menopausia, pero también puede ser debida a trastornos neuroendocrinos (p. ej., ansiedad y anorexia nerviosa), malnutrición grave o enfermedades debilitantes.
- **Insuficiencia de la fase luteínica:** si el cuerpo lúteo no elabora las cantidades necesarias de progesterona, la concentración de ésta puede resultar insuficiente para transformar de manera completa el endometrio proliferativo en endometrio secretor. Esta maduración irregular del endometrio se suele asociar a «manchado/sangrado», a inicio prematuro de la hemorragia menstrual o a hemorragia menstrual prolongada. El legrado del endometrio realizado para determinar la causa de la hemorragia facilita con frecuencia el restablecimiento del ciclo normal. En muchos casos se produce la recidiva de la hemorragia irregular y estas mujeres pueden tener dificultades para quedarse embarazadas.

34. ¿Qué es la hiperplasia endometrial?

La hiperplasia endometrial, o proliferación excesiva del endometrio, parece ser debida a la estimulación estrogénica, a pesar de que en la mayor parte de los casos no es posible demostrar un estado de hiperestrogenismo. Las causas identificables son las siguientes:

- Hiperplasia anovulatoria en la que los estrógenos no están contrarrestados por la progesterona.
- Administración exógena de estrógenos en el contexto del tratamiento hormonal sustitutivo.
- Tumores ováricos productores de estrógenos (p. ej., tumores de células de la teca o de la granulosa).
- Síndrome del ovario poliquístico.

Puntos Clave: Cuerpo Del Útero ☑

1. Los cambios hormonales son la causa de la hemorragia uterina disfuncional, que es la forma más frecuente de hemorragia vaginal en las mujeres.
2. La estimulación estrogénica del endometrio causa hiperplasia endometrial y desempeña una función importante en la patogenia del carcinoma endometrial.
3. El carcinoma endometrial tiene un pronóstico excelente cuando se diagnostica en sus fases tempranas.
4. Los leiomiomas uterinos constituyen el tumor benigno más frecuente del tracto genital femenino.

35. Exponga cómo se hace el diagnóstico de la hiperplasia endometrial.

La hiperplasia endometrial se diagnostica al microscopio por el anatomopatólogo que estudia el tejido extraído mediante biopsia o legrado endometriales. Histológicamente existen tres formas de hiperplasia endometrial, tal como se muestra en la figura 17-2:

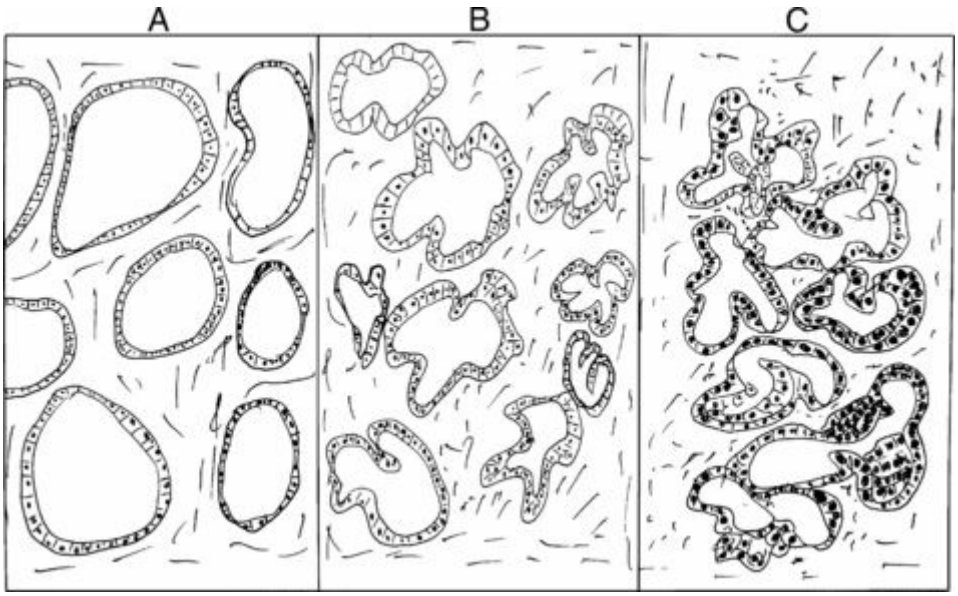


Figura 17-2. Hiperplasia endometrial. **A,** Hiperplasia simple. El endometrio muestra un aumento en el número de glándulas dilatadas, separadas unas de otras por estroma normal («patrón en queso suizo»). **B,** Hiperplasia compleja sin atipia. El endometrio contiene un número aumentado de glándulas con configuración irregular rodeadas por estroma escaso. La atipia glandular no se acompaña de atipia citológica. **C,** Hiperplasia compleja con atipia. Se observan atipia histológica y citológica; las glándulas son irregulares y las células que las constituyen son hipercromáticas y muestran variaciones en su tamaño y forma.

▪ **Hiperplasia simple:** el endometrio contiene un número aumentado de glándulas dilatadas.

▪ **Hiperplasia compleja sin atipia:** las glándulas aparecen amontonadas y están rodeadas por una cantidad relativamente escasa de estroma. El epitelio glandular está revestido por células uniformes que no muestran atipia nuclear.

▪ **Hiperplasia compleja con atipia:** las glándulas aparecen amontonadas y presentan una configuración irregular, con estratificación de las células que a menudo protruyen en la luz. Los núcleos de estas células presentan atipia y en ocasiones es imposible diferenciar este tipo de hiperplasia del adenocarcinoma bien diferenciado. Algunos anatomopatólogos la denominan neoplasia intraepitelial endometrial.

36. ¿Cuál es la significación clínica de la hiperplasia endometrial?

La hiperplasia simple es una lesión relativamente inocua. Sin embargo, la hiperplasia compleja puede evolucionar hacia cáncer. El porcentaje de cuadros de hiperplasia compleja que evolucionan hacia cáncer es de tan sólo el 5%. La tasa de progresión es mucho mayor en las hiperplasias complejas con atipia; aproximadamente, el 25% de estas lesiones evoluciona hacia carcinoma endometrial.

37. ¿Qué son los pólipos endometriales?

Los pólipos endometriales son lesiones solitarias y con configuración digitiforme que se localizan en la cavidad uterina. Lo más probable es que los pólipos sean tumores benignos, aunque algunos expertos consideran que no son lesiones neoplásicas. Están cubiertos por un epitelio cilíndrico similar al que cubre la superficie del endometrio. En el interior del pólipo se observan glándulas endometriales quísticas en el seno de un estroma fibroso y bastante celular. La mayor parte de los pólipos se diagnostican en mujeres perimenopáusicas que presentan signos de «manchado/sangrado» o de hemorragia irregular. Los pólipos se pueden eliminar fácilmente mediante legrado.

38. Señale cuáles son los tumores más frecuentes del útero.

El tumor uterino que se diagnostica con mayor frecuencia en la práctica clínica es el leiomioma. El tumor maligno más frecuente es el adenocarcinoma del endometrio.

39. ¿Son malignos todos los tumores endometriales?

El adenocarcinoma endometrial no tiene un equivalente benigno (si existiera se denominaría adenoma endometrial). Así, por motivos prácticos, se considera que todos los tumores endometriales son malignos.

40. ¿Cuál es la incidencia del adenocarcinoma endometrial?

El adenocarcinoma endometrial es el cáncer infiltrante más frecuente del tracto genital femenino. En Estados Unidos se diagnostican anualmente alrededor de 35.000 nuevos casos de cáncer endometrial. Sin embargo, la mayor parte de estos casos se diagnostica en las fases tempranas, cuando el cáncer puede ser curado; por esta razón, sólo fallecen anualmente debido a este cáncer alrededor de 6.000 mujeres.

41. Exponga las causas del cáncer endometrial.

Tal como ocurre con la hiperplasia endometrial, se considera que el cáncer endometrial está relacionado con el exceso de estrógenos. La hiperplasia endometrial es un precursor habitual y representa la señal de alarma más importante respecto a la posible aparición de un carcinoma infiltrante. Hay otros procesos asociados a hiperestrogenismo, como las lesiones ováricas productoras de estrógenos, que también se acompañan de un aumento en la incidencia de cáncer endometrial. La administración exógena de estrógenos, especialmente si no están contrarrestados con progesterona, incrementa en tres o cuatro veces el riesgo de cáncer endometrial.

42. ¿Cuáles son los factores de riesgo epidemiológicamente identificados respecto al cáncer endometrial?

Los factores de riesgo asociados epidemiológicamente al incremento en la incidencia de cáncer endometrial son los siguientes:

- Obesidad.
- Diabetes.
- Hipertensión.
- Infertilidad.
- Menarquia temprana, menopausia tardía (es decir, un ciclo reproductor prolongado).
- Tratamiento sustitutivo con estrógenos después de la menopausia.

43. ¿Existe una predisposición genética al cáncer endometrial?

Se ha observado una predisposición genética al cáncer endometrial en las mujeres con cáncer de mama familiar. El síndrome de Lynch II es un trastorno hereditario en el que hay una incidencia elevada de adenocarcinoma colónico, endometrial y mamario.

44. Describa el papel de los oncogenes y de los genes supresores tumorales en la patogenia del cáncer endometrial.

La función de estos genes relacionados con el cáncer no ha sido definida con detalle. Los tumores que no están relacionados con el hiperestrogenismo, y también aquéllos con características histológicas poco habituales, pueden mostrar una expresión excesiva de p53 y de otros genes relacionados con el cáncer, lo que no demuestra que los oncogenes o los genes supresores tumorales desempeñen una función patogénica en estas lesiones.

45. ¿Cuáles son las características macroscópicas del carcinoma endometrial?

- Lesiones exofíticas y polipoides que protruyen en la luz.
- Engrosamiento difuso del endometrio.
- Lesiones infiltrativas e infiltrantes que se introducen en el miometrio.

Véase la figura 17-3.

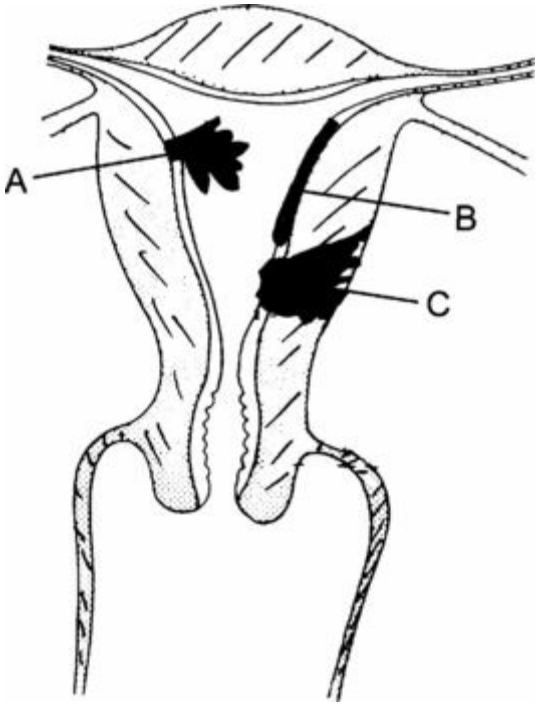


Figura 17-3. Adenocarcinoma endometrial. **A,** Tumor exofítico que protruye en la luz del útero. **B,** Cáncer superficial que induce un engrosamiento del endometrio; no se observa infiltración miometrial. **C,** Adenocarcinoma infiltrante que se extiende por toda la pared del miometrio y alcanza la serosa.

46. ¿Cuáles son las características microscópicas típicas del carcinoma endometrial?

La mayor parte de los carcinomas endometriales están constituidos por glándulas neoplásicas que poseen una cierta similitud con las glándulas endometriales y, por ello, se denominan adenocarcinomas endometrioides. Algunos de estos adenocarcinomas endometriales también presentan diferenciación escamosa. Las formas menos frecuentes de adenocarcinoma, como los adenocarcinomas papilar, seroso y de células claras, representan una pequeña proporción de todos los casos.

47. ¿Cuál es el pronóstico respecto a la supervivencia de las pacientes en las que se establece el diagnóstico de carcinoma endometrial?

El pronóstico depende principalmente del estadio del tumor. Las tasas de supervivencia a los 5 años son las siguientes:

- Estadio I (el tumor se limita al endometrio o muestra tan sólo una infiltración superficial del miometrio): el 90%.
- Estadio II (el tumor infiltra el cérvix o profundamente el miometrio): el 50%.
- Estadio III (el tumor se extiende más allá de los límites del útero, pero no de los de la pelvis): el 30%.
- Estadio IV (el tumor se extiende más allá de los límites de la pelvis y da lugar a metástasis distantes): el 15%.

48. ¿En dónde causa metástasis el cáncer endometrial?

Se pueden observar metástasis por cáncer endometrial en los ganglios linfáticos de la pelvis, pero algunas células tumorales pueden pasar más allá de estos ganglios y alcanzar los ganglios periaórticos. Aparecen metástasis pulmonares en aproximadamente el 40% de las pacientes con tumores en estadio avanzado. El grado histológico también es un determinante pronóstico importante. Las formas histológicas infrecuentes tienen un pronóstico peor que el del adenocarcinoma endometrioide típico. Los carcinomas serosos son tumores especialmente malignos.

49. ¿Qué son los leiomiomas?

Los leiomiomas son tumores benignos del miometrio constituidos por células musculares lisas. Dado que las células musculares lisas de los leiomiomas responden a los estrógenos de la misma manera que las células musculares lisas que constituyen el miometrio, es evidente que la mayor parte de los leiomiomas se origina durante la vida reproductiva de una mujer. Los leiomiomas casi nunca se observan en niñas prepuberales. Tras la menopausia se pierden células musculares lisas y, por ello, estos tumores muestran una disminución de volumen y experimentan fibrosis.

50. ¿Cuáles son las características macroscópicas de los leiomiomas?

Los leiomiomas tienen el aspecto de nódulos duros y bien delimitados. Según cuál sea su localización se clasifican en submucosos, intramurales o subserosos. En la superficie de corte muestran un patrón arremolinado que refleja el hecho de que estos tumores están constituidos por haces de células musculares lisas. Los leiomiomas son a menudo múltiples. Véase la figura 17-4.

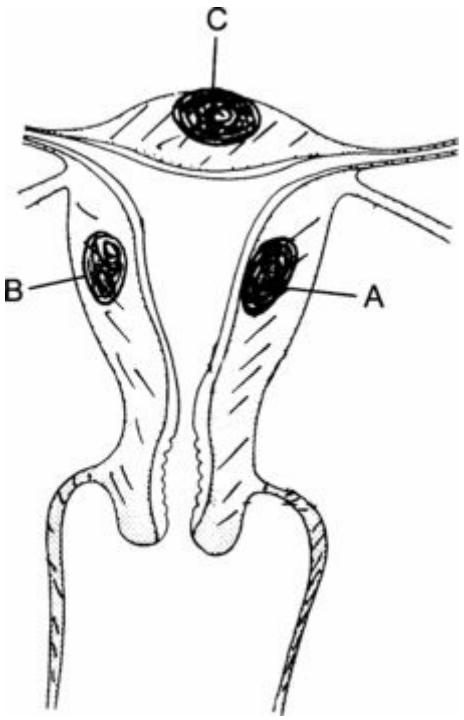


Figura 17-4. Leiomiomas uterinos. Estos tumores se clasifican según su localización. **A,** Submucosa. **B,** Intramural. **C,** Subserosa.

51. ¿Qué síntomas clínicos causan los leiomiomas?

En la mayor parte de los casos los leiomiomas son asintomáticos y los descubre el ginecólogo durante una exploración pélvica convencional. Dado que estos tumores incrementan el tamaño del útero, pueden dar lugar a una sensación de pesadez o a una compresión de la vejiga y el recto. Los tumores submucosos pueden causar hemorragia endometrial o dificultar la implantación del óvulo fecundado, induciendo así infertilidad. Los tumores subserosos, especialmente si son pedunculados, pueden retorcer su pedículo y presentar necrosis debido a la torsión de los vasos sanguíneos nutrientes. Véase la figura 17-5.

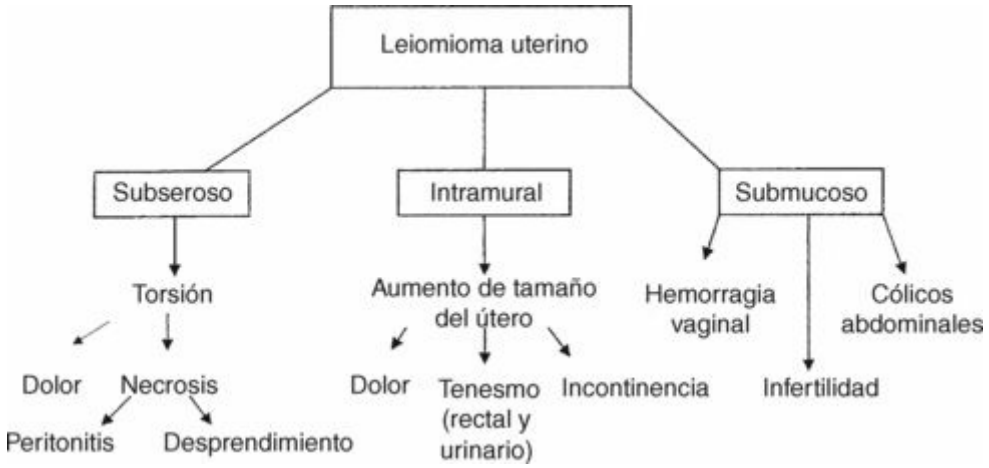


Figura 17-5. Las manifestaciones clínicas de los leiomiomas dependen de su localización.

52. ¿Cuál es el riesgo de transformación maligna de los leiomiomas?

La transformación maligna de los leiomiomas es extremadamente infrecuente, si es que tiene lugar en alguna ocasión. Los leioimiosarcomas (es decir, los tumores malignos de células musculares lisas del útero) son infrecuentes; casi todos ellos se originan de novo y no a partir de leiomiomas preexistentes.

53. Señale cuáles son los demás tumores del cuerpo uterino.

La transformación maligna de las células del estroma endometrial da lugar a un tumor denominado sarcoma del estroma endometrial. Los tumores malignos cuyos componentes son estroma y glándulas endometriales (ambos también con características de malignidad) se denominan tumores müllerianos mixtos y son infrecuentes.

Ovarios

54. Defina qué son los quistes ováricos.

Los quistes ováricos son cavidades rellenas de líquido y revestidas por epitelio. En el ovario la mayor parte de los quistes se origina a partir de folículos que no han presentado rotura y, por tanto, se denominan quistes foliculares. Otros quistes son los cuerpos lúteos quísticos y las inclusiones del epitelio de superficie. Los quistes ováricos son generalmente pequeños y solitarios, y no causan problemas clínicos. Los quistes de tamaño más grande deben ser estudiados para descartar la posibilidad de que tengan un origen neoplásico (es decir, que sean cistoadenomas y cistoadenocarcinomas). Véase la figura 17-6.

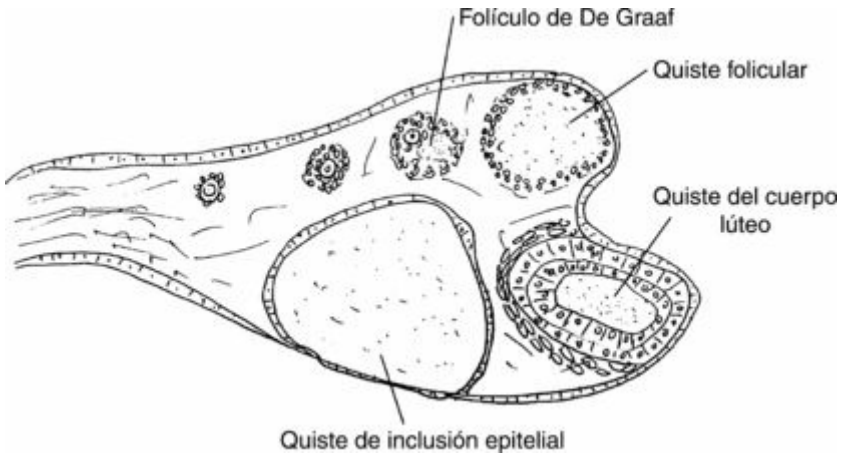


Figura 17-6. Quiste ovárico. Todos los quistes contienen un líquido seroso y se clasifican según las células que revisten su parte interna. El quiste folicular es un folículo que no ha presentado rotura y que no contiene un óvulo. De la misma forma que el folículo normal, está constituido por células de la granulosa. El quiste del cuerpo lúteo tiene una pared constituida por células de la granulosa luteinizadas similares a las que se observan característicamente en el cuerpo lúteo. El quiste de inclusión epitelial está revestido por un mesotelio invaginado correspondiente al epitelial de superficie ovárico.

55. ¿Qué es el síndrome del ovario poliquístico?

El síndrome del ovario poliquístico, también denominado síndrome de Stein-Leventhal, es un trastorno hormonal del eje hipotálamo-hipófisis-ovario-suprarrenal. Cursa clínicamente con irregularidades menstruales como oligomenorrea y amenorrea, anovulación persistente en el 40% de los casos, obesidad y signos de virilización como hirsutismo. La infertilidad es un problema importante. Los ovarios de estas mujeres contienen numerosos quistes foliculares y muestran fibrosis en su superficie. Anteriormente se consideraba que la fibrosis de la corteza era la causa de la anovulación, pero en la actualidad sabemos que el problema subyacente en estos casos es hormonal.

Puntos Clave: Ovarios ☑

1. El aumento de tamaño de los ovarios puede ser debido a quistes o a tumores.
2. Los tumores ováricos se pueden originar a partir del epitelio de superficie del ovario, a partir de las células germinales o de las células de los cordones sexuales.
3. Los tumores ováricos son frecuentemente malignos y tienden a metastatizar mediante diseminación peritoneal.

56. ¿Cuál es la frecuencia de los tumores ováricos?

Los tumores ováricos representan el segundo grupo de tumores más frecuente en el tracto genital femenino. Sin embargo, su mortalidad es superior a la que acompaña a otros tumores del tracto genital femenino. El número de mujeres que fallece a consecuencia de cáncer ovárico es superior al de mujeres que fallecen por la suma del resto de los tumores del tracto genital femenino, tal como se indica en la tabla 17-1.

TABLA 17-1. Incidencia del cáncer ginecológico en Estados Unidos

	Casos nuevos	**Fallecimientos por cáncer**
	(Número anual)	(Número anual)
Endometrio	35.000	6.000
Ovario	27.000	15.000
Cérvix (infiltrante)	16.000	5.000
Vulva (infiltrante)	3.000	500
Vagina (infiltrante)	1.000	200

57. ¿Cómo se clasifican los tumores ováricos?

Los tumores ováricos primarios se pueden clasificar histogenéticamente (es decir, según su célula de origen) en tres grupos principales:

- Tumores del epitelio de superficie.
- Tumores de células germinales.
- Tumores del estroma y los cordones sexuales.

Véase la figura 17-7.

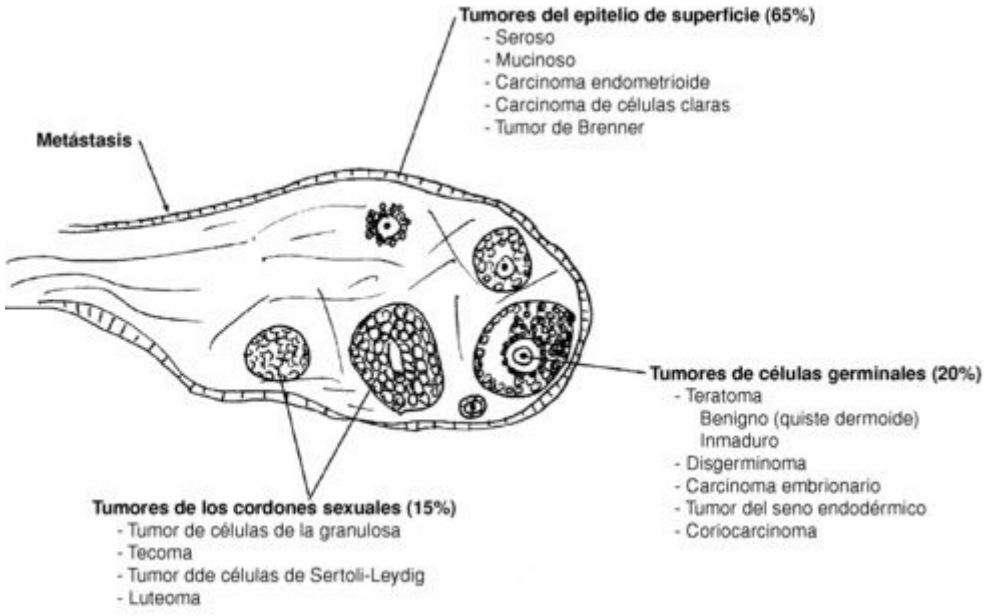


Figura 17-7. Clasificación histogenética de los tumores ováricos. La mayor parte de los tumores ováricos primarios (65%) se origina a partir del epitelio de superficie. Otros tumores se originan a partir de las células germinales (20%) y de las células de los cordones sexuales (15%). Los tumores metastásicos proceden principalmente de tumores malignos primarios localizados en el tracto gastrointestinal y en la mama.

58. ¿Son los tumores ováricos con mayor frecuencia benignos o malignos?

Los tumores benignos son más frecuentes. En las mujeres menores de 45 años sólo es maligno uno de cada 15 tumores. Sin embargo, en las mayores de 50 años es maligno uno de cada tres tumores ováricos.

59. Describa los factores de riesgo para la aparición de tumores ováricos.

Los factores de riesgo para la aparición de tumores ováricos no han sido tan bien definidos como los correspondientes a otros cánceres ginecológicos. Sólo se identifican factores de riesgo indudables en una pequeña proporción de los casos; entre ellos, la disgenesia ovárica, el síndrome del cáncer familiar y las mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2* relacionados con un incremento en la incidencia de cáncer mamario. En la mayor parte de los casos el cáncer ovárico no parece estar relacionado con ningún factor de riesgo y tampoco con factores ambientales.

60. Señale si los anticonceptivos orales incrementan la incidencia de cáncer ovárico.

Es justamente lo contrario. El uso generalizado de anticonceptivos orales ha disminuido la incidencia global de los tumores ováricos.

La mayor parte de los tumores ováricos se origina a partir del epitelio de superficie del ovario, que se altera con cada ovulación. Durante la ovulación el epitelio de superficie debe romperse para facilitar la expulsión de los ovocitos. Dado que los anticonceptivos orales impiden la ovulación, se considera que la disminución en la incidencia de tumores relacionada con este tratamiento se debe a la reducción de las alteraciones mensuales que sufre el epitelio de superficie.

En este contexto, vale la pena destacar el hecho de que el mejor modelo animal del cáncer ovárico es el de la gallina ponedora. Estas gallinas, seleccionados por su capacidad para poner huevos, presentan una tasa elevada de cáncer ovárico. Se ha propuesto que el cáncer ovárico está relacionado directamente con el número de alteraciones o traumatismos del epitelio de superficie a consecuencia de la ovulación. Tras la ovulación este epitelio debe proliferar para cubrir el defecto y durante este episodio proliferativo posiblemente queda expuesto a carcinógenos que, en última instancia, transforman las células epiteliales superficiales en células malignas.

61. ¿Cuál es la clasificación de los tumores del epitelio de superficie del ovario?

Este grupo representa el 70% de todos los tumores ováricos y está constituido por los tumores serosos, mucinosos, endometrioides, de células claras y de células transicionales (tumor de Brenner).

Para comprender la histogénesis de estos tumores es importante recordar que el epitelio que cubre la superficie de los ovarios está constituido por células mesoteliales. Estas mismas células mesoteliales embrionarias participan en la formación del revestimiento epitelial de la parte interna de los conductos müllerianos, que originan las trompas de Falopio, el útero, el endocérvix y el tercio superior de la vagina. El epitelio de la superficie ovárica retiene su capacidad de diferenciación de la misma forma que la porción invaginada del mesotelio embrionario. Por tanto, durante la génesis tumoral se puede diferenciar hacia un epitelio seroso similar al epitelio de la trompa, hacia un epitelio endometrioide similar al epitelio del endometrio y hacia un epitelio endocervical secretor de moco y un epitelio escamoso estratificado o transicional similares a los de la vagina o la vejiga. La capacidad de diferenciación del epitelio de la superficie ovárica explica el amplio espectro de tipos tumorales histológicos que se observa en esta localización.

62. ¿Cuáles son los tumores del epitelio de la superficie ovárica más frecuentes?

Los tumores más frecuentes del epitelio de la superficie ovárica son los serosos. Característicamente tienen una configuración quística y están rellenos de un líquido seroso claro. Desde el punto de vista microscópico pueden ser benignos (cistoadenomas serosos), de malignidad intermedia *(borderline)* o malignos (cistoadenocarcinomas serosos). Aproximadamente, el 25% de los tumores serosos benignos y el 50% de los tumores serosos malignos son bilaterales.

63. ¿Cómo se pueden diferenciar los tumores serosos benignos de los cistoadenocarcinomas serosos?

El diagnóstico definitivo de malignidad requiere el estudio histológico del tumor. No obstante, algunas características macroscópicas pueden sugerir el diagnóstico de malignidad incluso durante la intervención quirúrgica o en el estudio macroscópico del espécimen quirúrgico. Por ejemplo, los tumores malignos tienden a contener grandes áreas sólidas con focos prominentes de necrosis. La infiltración de la cápsula por parte de las células tumorales es un signo ominoso. Los nódulos tumorales epiteliales y el líquido ascítico con células tumorales son otros signos de malignidad.

64. Señale cuáles son las características principales de los tumores mucinosos ováricos.

De la misma forma que los tumores serosos, los tumores ováricos mucinosos se pueden clasificar como benignos, de malignidad intermedia o malignos. También son quísticos. Los quistes están revestidos por células cilíndricas y secretoras de moco, por lo que están rellenos de un moco viscoso.

65. ¿Qué es el seudomixoma peritoneal?

Los cistoadenocarcinomas mucinosos del ovario metastatizan mediante diseminación y dan lugar a implantes en todo el peritoneo de la cavidad abdominal. Los implantes tumorales siguen segregando moco, que acaba rellenando la cavidad abdominal. Este trastorno se denomina seudomixoma peritoneal y también puede ser debido a la diseminación de otros tumores productores de mucina; se ha descrito en relación con tumores mucinosos originados en el apéndice, el intestino grueso, el estómago y otras partes del sistema digestivo.

66. ¿El pronóstico de los tumores serosos ovárico es mejor o peor que el de los tumores mucinosos?

Los tumores serosos son con mayor frecuencia bilaterales y malignos, en comparación con los mucinosos. Por tanto, los tumores mucinosos tienen un pronóstico mejor.

67. ¿Qué son los carcinomas endometrioides y en qué se diferencian de los tumores serosos y mucinosos?

Desde el punto de vista histológico, los carcinomas endometrioides son similares a los adenocarcinomas endometrioides.

A diferencia de los tumores serosos y mucinosos, que son quísticos, los adenocarcinomas endometrioides son generalmente sólidos. Los tumores serosos y mucinosos son más a menudo benignos y también presentan una forma de malignidad intermedia; los carcinomas endometrioides son siempre malignos. Algunos expertos consideran que la endometriosis es la lesión precursora benigna de los carcinomas endometrioides, pero en la mayor parte de los casos no es posible demostrar convincentemente la transición entre ambos procesos. Por otra parte, la endometriosis es un proceso patológico frecuente que afecta al 10-15% de las mujeres en una u otra forma, mientras que los adenocarcinomas endometrioides son infrecuentes.

68. Señale cuáles son los tumores de células germinales ováricos más importantes.

▪ Teratoma: es el tumor de células germinales más frecuente.

▪ Disgerminoma: es el equivalente ovárico del seminoma. Es un tumor maligno pero presenta radiosensibilidad y es susceptible de curación.

▪ Carcinoma embrionario: tiene un grado de malignidad superior al del disgerminoma, pero puede responder a la quimioterapia.

▪ Carcinoma del saco vitelino (tumor del seno endodérmico): es un tumor maligno que segrega alfa-fetoproteína.

▪ Coriocarcinoma: es equivalente al coriocarcinoma gestacional que se origina a partir de la placenta en el útero. (Este tumor infrecuente y de alto grado de malignidad segrega gonadotropina coriónica humana [hCG, *human chorionic gonadotropin*].)

69. ¿Qué es el quiste dermoide?

Quiste dermoide es otra denominación que se da al teratoma benigno. Estos tumores tienden a formar quistes revestidos en su parte interna por epidermis, lo que explica su denominación popular. En el interior del quiste constituido por estos tumores de células germinales se pueden observar material sebáceo, epidermis descamada («caspa») y pelo. En la pared de estos tumores quísticos se pueden identificar dientes, cartílago o tejido cerebral, lo que demuestra que son teratomas verdaderos (es decir, están constituidos por derivados de las tres capas germinales embrionarias [ectodermo, mesodermo y endodermo]).

70. ¿Qué son los teratomas inmaduros?

Los teratomas que contienen tejido neural inmaduro pueden comportarse como tumores malignos y, por tanto, se diferencian de los teratomas benignos. Estos tumores son más sólidos que los teratomas benignos (quistes dermoides).

71. ¿En qué grupo de edad aparecen con mayor frecuencia los tumores de células germinales ováricos?

A diferencia de lo que ocurre con los tumores derivados del epitelio de la superficie ovárica, que son más frecuentes en las mujeres mayores de 35 años, los tumores de células germinales afectan con mayor frecuencia a mujeres más jóvenes. En realidad, los teratomas constituyen el tumor ovárico más frecuente en las mujeres menores de 25 años.

72. ¿Cuál es la frecuencia de los tumores del estroma y los cordones sexuales ováricos?

Estos tumores representan el 10% de todos los tumores ováricos. Aparecen a cualquier edad y es frecuente que segreguen hormonas esteroideas.

73. Señale cuáles son los tumores del estroma y los cordones sexuales más importantes.

▪ **Fibroma:** este tumor benigno y no funcionante está constituido por fibroblastos. Es el tumor más frecuente de este grupo y se puede asociar a derrame pleural derecho y ascitis (síndrome de Meigs). Es sólido y blanquecino en la superficie de corte, y también es duro debido a la abundancia de colágeno en su estroma.

▪ **Tecoma:** es similar al fibroma. El tecoma es benigno, sólido y duro, pero en la superficie de corte muestra una coloración amarillenta. Está constituido por células fusiformes (células de la teca) que contienen lípidos y que sintetizan estrógenos.

▪ **Tumor de células de la granulosa:** está constituido por células de la granulosa que pueden segregar estrógenos. Es un tumor sólido y amarillento en la superficie de corte, pero generalmente no es tan duro como los fibromas y los tecomas. Histológicamente está formado por células de la granulosa que pueden disponerse en estructuras denominadas cuerpos de Call-Exner, tal como hacen las células normales de la granulosa de los folículos ováricos.

▪ **Tumor de células de Sertoli-Leydig (androblastoma):** este tumor bifásico contiene células similares a las células de Sertoli y Leydig testiculares. Segrega andrógenos y causa virilización (incremento de la profundidad de la voz, hirsutismo facial y torácico, acné, aumento del tamaño del clítoris, amenorrea e infertilidad).

▪ **Tumor de células hiliares:** es un tumor pequeño y amarillento en la superficie de corte. Está constituido por células de Leydig y pueden segregar andrógenos.

74. ¿Cuál es el pronóstico de los tumores de los cordones sexuales?

La mayor parte de los tumores de los cordones sexuales son benignos. Aproximadamente, el 25% de todos los tumores de células de la granulosa tiene tendencia a recidivar o metastatizar durante el período de 10 años posterior al establecimiento del diagnóstico y se consideran tumores con un grado bajo de malignidad. Los tumores de este tipo con un grado alto de malignidad son extremadamente infrecuentes. Los tumores de células de Leydig también pueden ser malignos en ocasiones.

75. ¿Qué son los tumores de Krukenberg?

Los tumores de Krukenberg son metástasis a nivel de los ovarios, bilaterales, de adenocarcinomas gastrointestinales secretores de moco. Lo más habitual es que estos tumores sean debidos a un carcinoma gástrico primario.

76. Indique cuáles son los marcadores serológicos de los tumores ováricos.

- **Glucoproteína CA-125:** un marcador de los tumores del epitelio de la superficie ovárica que no tiene sensibilidad suficiente para su aplicación en pruebas de detección.
- **Estrógenos:** tecomas y tumores de células de la granulosa.
- **Andrógenos:** tumores de células de Sertoli-Leydig y tumores de células hiliares.
- **Alfa-fetoproteína:** carcinoma del saco vitelino.
- **Gonadotropina coriónica humana:** coriocarcinoma.

Enfermedades De La Gestación

77. ¿Cómo se transmiten las infecciones por vía transplacentaria?

▪ **Infección ascendente:** las bacterias ascienden a través del conducto cervical y de la cavidad uterina, atravesando las membranas fetales.

▪ **Infección hematógena:** las bacterias y otros patógenos alcanzan la cavidad amniótica a partir de la sangre de la placenta. Esta vía de infección es la más habitual respecto a los virus (p. ej., parvovirus y citomegalovirus) y al *Treponema pallidum*.

78. Defina el embarazo ectópico.

El embarazo ectópico es consecuencia de la implantación anómala del óvulo fecundado en el exterior del útero. Lo más habitual (95%) es que se produzca en las trompas de Falopio; no obstante, también se puede localizar en el ovario, el peritoneo pélvico y, más raramente, en la superficie de los órganos abdominales. El embarazo intersticial debido a la implantación del óvulo en la porción intrauterina de las trompas de Falopio también se considera ectópico.

79. ¿Cómo se diagnostica el embarazo ectópico?

La localización ectópica de la implantación, que tiene lugar en el 1% de todos los embarazos, se debe sospechar en cualquier mujer que cree que está embarazada y en la que la prueba de embarazo es positiva, pero sufre molestias o dolor pélvico. La trompa de Falopio distendida por el embrión y la placenta en desarrollo se puede llegar a romper con aparición de un hemoperitoneo (si no se establece previamente el diagnóstico). Cuando se diagnostica a tiempo es posible eliminar mediante laparoscopia el embarazo que distiende una trompa de Falopio. Si ello no fuera posible, hay que eliminar quirúrgicamente esa trompa junto con el embrión y la placenta.

Puntos Clave: Enfermedades De La Gestación ☑

1. La mayor parte de los procesos patológicos que tienen lugar durante el embarazo están relacionados con la placenta.

2. Son ejemplos de ello la implantación ectópica, la fijación anómala de la placenta (p. ej., placenta adherente), la aparición de vellosidades coriales anómalas (como en la mola hidatidiforme) y la neoplasia trofoblástica gestacional (coriocarcinoma).

80. Comente en qué consiste la enfermedad trofoblástica gestacional.

Este término incluye tres entidades patológicas: la mola hidatidiforme benigna, la mola localmente infiltrante y el coriocarcinoma claramente maligno.

81. ¿Qué es la mola hidatidiforme?

La mola hidatidiforme es una alteración del desarrollo de la placenta que tiene lugar en los embarazos en los que la fecundación ha sido defectuosa. En casos infrecuentes (1-2.000 embarazos) solamente se desarrolla la placenta, que está sustituida por un elevado número de vesículas y que adopta dos formas:

- **Mola hidatidiforme completa con cariotipo 46,XX:** en estos casos, ambos conjuntos de 23 cromosomas proceden del padre. El proceso se denomina androgénesis y se acompaña de pérdidas de cromosomas maternos con reduplicación del conjunto cromosómico paterno aportado por el espermatozoide.
- **Mola parcial con triploidía (69,XXY):** en este trastorno la placenta patológica aparece unida a un feto parcialmente formado. La mola parcial se debe a un proceso de diandrismo (es decir, fecundación del óvulo por dos espermatozoides), lo que da lugar a la aparición de un conjunto extra de cromosomas (3 × 23 = 69).

Véase la figura 17-8.

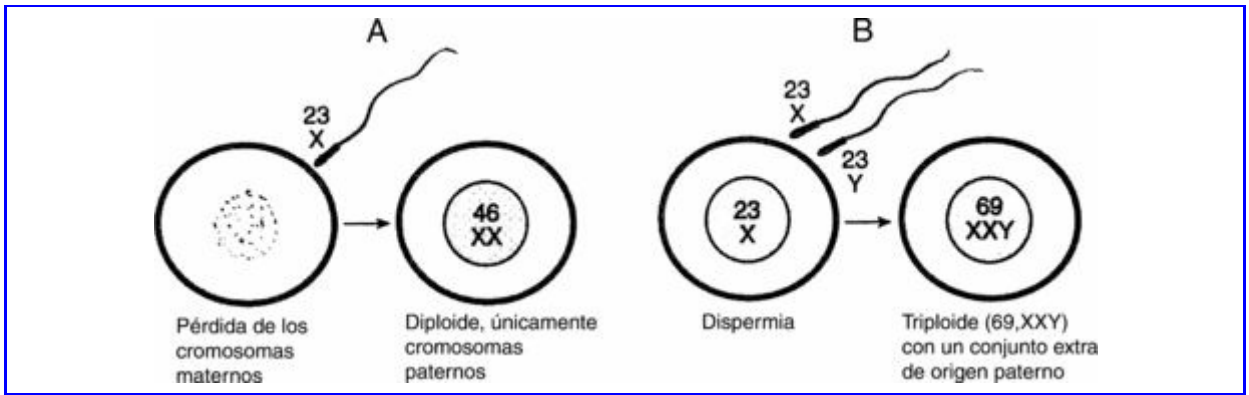


Figura 17-8. Histogénesis de las molas hidatidiformes. **A,** Mola hidatidiforme completa debida a androgénesis, un proceso en el que todos los cromosomas tienen un origen paterno. Característicamente, se pierde el núcleo del óvulo y todos los cromosomas existentes en el cigoto (el óvulo fecundado) proceden del espermatozoide. El cigoto es diploide (46,XX). Dado que un único espermatozoide aporta solamente 23 cromosomas, el conjunto completo de los 46 cromosomas se alcanza mediante reduplicación de este conjunto haploide. **B,** Mola parcial. El óvulo es fecundado por dos espermatozoides en un proceso denominado dispermia. El cigoto es triploide (69,XXY o 69,XYY).

82. ¿Cuál es la significación clínica de la mola hidatidiforme?

Hoy en día la mayor parte de los embarazos molares se diagnostica mediante ecografía en las fases tempranas de la gestación, de manera que es posible su evacuación completa mediante legrado. No obstante, aproximadamente el 10% de las molas completas se transforma en un proceso localmente infiltrante y en el 2-3% acaba apareciendo un coriocarcinoma. Las molas parciales no suelen predisponer al coriocarcinoma.

83. ¿Qué es el coriocarcinoma?

El coriocarcinoma es un tumor infrecuente, infiltrante y de alto grado de malignidad que está constituido por células mononucleares citotrofoblásticas y multinucleares sincitio-trofoblásticas malignas. Aparece en una de cada 30.000 gestaciones. Las mujeres muy jóvenes y mayores (menores de 20 y mayores de 40 años) son las afectadas con mayor frecuencia. Aproximadamente, el 50% de los coriocarcinomas se origina a partir de molas hidatidiformes completas preexistentes, el 25% a partir de vellosidades coriales residuales tras un aborto y el 25% a partir de embarazos normales.

84. ¿Es diferente el coriocarcinoma gestacional del coriocarcinoma derivado de las células germinales?

El coriocarcinoma que se origina a partir de la placenta presenta genes paternos que son extraños para la mujer gestante. Por el contrario, el coriocarcinoma que se origina a partir de las propias células germinales de la gestante contiene los mismos genes que ella. Esta diferencia explica el hecho de que los coriocarcinomas gestacionales se pueden curar fácilmente mediante quimioterapia, que posiblemente también estimula el sistema inmunitario de la gestante en su defensa frente a las células del coriocarcinoma. Por otra parte, el coriocarcinoma originado en las células germinales propias es incurable.

85. ¿Qué es la preeclampsia?

La preeclampsia es una enfermedad de la gestación que cursa con proteinuria, hipertensión y edema. Característicamente, estos síntomas aparecen en el tercer trimestre de la gestación. Las mujeres primíparas mayores de 35 años muestran un riesgo mayor. Si no se trata, la preeclampsia puede evolucionar hacia eclampsia, que da lugar a los mismos signos clínicos pero que también causa convulsiones.

86. Describa la patogenia de la preeclampsia.

La patogenia precisa de la preeclampsia es desconocida. La mayor parte de los datos indica que en el lecho uteroplacentario y en las arterias espirales aparecen cambios importantes de manera que la placenta deja de recibir la cantidad suficiente de sangre. Las arterias espirales no están infiltradas por el trofoblasto y retienen su pared muscular y elástica. Por tanto, estas arterias no se dilatan sino que retienen su gruesa capa muscular. Por otra parte, estos vasos sanguíneos muestran signos de degeneración ateromatosa aguda con acumulación de macrófagos de aspecto espumoso en la capa íntima y con estenosis de la luz vascular. Algunos vasos sanguíneos presentan necrosis fibrinoide. Todos estos cambios vasculares son causa de isquemia placentaria y dan lugar a la liberación de citocinas de origen placentario que lesionan las células endoteliales en el organismo materno. La proteinuria, el edema y la hipertensión se deben a la lesión glomerular, que es el hallazgo anatomopatológico más prominente en la mayor parte de las mujeres afectadas. Aparece una coagulación intravascular diseminada y si los microtrombos formados llegan a ocluir los vasos sanguíneos cerebrales se producen convulsiones.

87. Señale las causas de los abortos espontáneos.

- **Factores fetales:** son alteraciones cromosómicas, alteraciones congénitas importantes, infecciones o trastornos metabólicos que causan la muerte fetal.
- **Factores maternos:** generalmente son menos obvios y entre ellos están la disfunción endocrina y la insuficiencia del cérvix.
- **Factores placentarios:** son las infecciones y otros procesos pobremente definidos que se recogen bajo el término de insuficiencia placentaria.

88. ¿Qué es la placenta adherente?

La placenta adherente se debe a una implantación anómala de la placenta en el útero. La razón de esta implantación anómala parece ser la incapacidad del útero para formar una capa decidual, que normalmente establece una especie de banda de amortiguación entre las vellosidades coriales y el miometrio. Las vellosidades placentarias infiltran la capa muscular del útero sin encontrar ninguna resistencia. Según la profundidad de la infiltración de la pared uterina, la placenta anómala puede ser clasificada como:

- **Placenta adherente:** las vellosidades coriales alcanzan el miometrio, pero no lo infiltran.
- **Placenta penetrante:** las vellosidades coriales infiltran claramente el miometrio.
- **Placenta perforante:** las vellosidades coriales infiltran todo el espesor del miometrio y pueden alcanzar la superficie serosa.

Véase la figura 17-9.

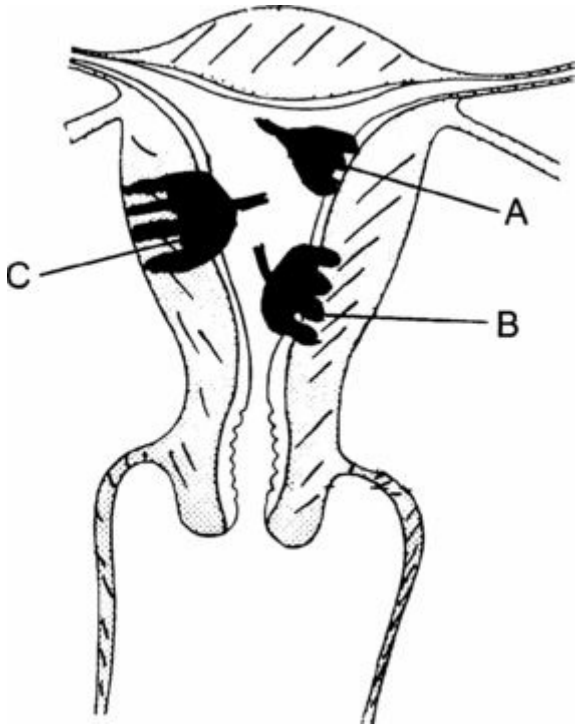


Figura 17-9. Alteraciones de la fijación placentaria en el útero. **A,** Placenta adherente; las vellosidades coriales atraviesan todo el grosor del endometrio decidualizado hasta alcanzar el miometrio, pero no llegan a infiltrarlo. **B,** Placenta penetrante; las vellosidades coriales infiltran el miometrio. **C,** Placenta perforante; las vellosidades coriales atraviesan todo el miometrio y alcanzan la serosa (peritoneo).

89. ¿Cuáles son las causas principales de la hemorragia originada en el útero gestante?

▪ **Separación prematura de la placenta:** puede dar lugar a un hematoma retroplacentario o a una hemorragia a través del orificio cervical. Una forma importante de separación de la placenta es la denominada desprendimiento placentario.

▪ **Placenta adherente:** la hemorragia durante el tercer trimestre de la gestación es el signo de presentación más frecuente de este trastorno.

▪ **Placenta previa:** implantación anómala de la placenta, que cubre el orificio interno del conducto cervical, y cursa con episodios repetidos de hemorragia durante todo el embarazo.

▪ **Aborto inminente o incipiente:** la interrupción del embarazo puede estar relacionada con diversas causas fetales o maternas.

▪ **Enfermedad trofoblástica gestacional:** son proliferaciones neoplásicas de células placentarias que cursan a menudo con hemorragias.

Mama

90. Señale cuáles son las lesiones ocupantes de espacio más importantes de la mama que son biopsiadas o extirpadas por los cirujanos.

Los informes anatomopatológicos indican que el hallazgo microscópico más frecuente en las biopsias de mama es el cambio fibroquístico (40%). La necrosis grasa traumática, la extensión ductal, la mastitis crónica y otros cambios no neoplásicos representan el 15% de los casos. Se observan tumores benignos y malignos en el 5 y el 10% de las biopsias, respectivamente. En el 30% de los casos no se observa ninguna alteración microscópica. Estos datos estadísticos reflejan el uso actual y generalizado de la mamografía, expresión de la conciencia entre las mujeres estadounidenses del riesgo de presentar un carcinoma mamario. Véase la figura 17-10.

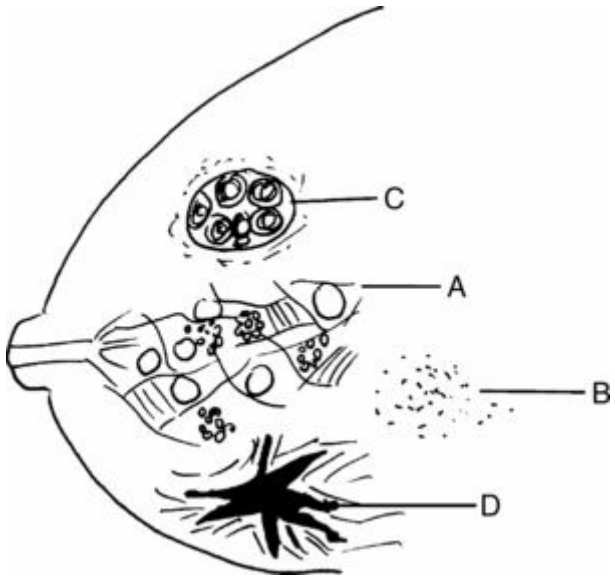


Figura 17-10. Lesiones ocupantes de espacio de la mama. **A,** Los cambios fibrosoquísticos aparecen en forma de zonas de induración fibrosa y multiquística con un patrón en «racimo de uvas», que cambian de tamaño a lo largo del ciclo menstrual. **B,** La necrosis grasa y la mastitis crónica evolucionan en forma de pequeñas induraciones; también se pueden descubrir en la mamografía debido a que estas lesiones contienen a menudo calcificaciones distróficas. **C,** Los tumores benignos como el fibroadenoma aparecen típicamente como nódulos bien delimitados y con movilidad. **D,** Los tumores malignos son frecuentemente escirros (desmoplásicos) y, por tanto, aparecen en forma de lesiones irregulares e induradas.

91. ¿Qué son los cambios fibrosoquísticos de la mama?

Los cambios fibrosoquísticos (también denominados cambios mamarios no proliferativos) incluyen un espectro de alteraciones macroscópicas y microscópicas de la mama femenina que se deben a una respuesta exagerada y coordinada de los conductos mamarios y el estroma frente a la estimulación hormonal cíclica que tiene lugar en el contexto del ciclo menstrual normal. Conlleva tres cambios histológicos principales:

- **Fibrosis:** el tejido fibroso interlobulillar denso se expande hacia los lobulillos sustituyendo el tejido conjuntivo intralobulillar laxo.
- **Dilatación quística de los conductos:** aparecen bandas de tejido fibroso que constriñen diversos segmentos de los conductos impidiendo que a través de su interior discurran las secreciones normales. Finalmente, se produce la dilatación distal de estos conductos terminales.
- **Adenosis:** este término indica los cambios resultantes de la proliferación de las células de los conductos terminales, que generalmente se agrupan alrededor de los conductos centrales dilatados.

92. ¿Cuáles son las características de la enfermedad mamaria proliferativa sin atipias?

Esta denominación se aplica a un grupo de lesiones secundarias a la proliferación de los conductos y el estroma. Incluye los siguientes cambios histológicos:

- Hipertensión epitelial florida.
- Adenosis esclerosante.
- Papilomas y papilomatosis.
- Hiperplasia fibroadenomatosa.

Estos cambios no suelen dar lugar a masas bien delimitadas y generalmente se diagnostican mediante la biopsia de las zonas de sospecha identificadas en la mamografía. Las mujeres con estas lesiones muestran un incremento ligero en el riesgo de cáncer (1,5-2 veces superior).

Puntos Clave: Mama ☑

1. Los cambios fibrosoquísticos son la causa más frecuente de aparición de masas palpables en la mama.
2. En las mujeres jóvenes el fibroadenoma benigno representa la mayor parte de los tumores.
3. El cáncer mamario es el tumor maligno más frecuente en la mujer.
4. El cáncer mamario presenta diversas formas histológicas, pero más de las dos terceras partes de los carcinomas pertenecen al tipo ductal infiltrante.

93. ¿Cuál es el tumor mamario benigno más frecuente?

El tumor mamario benigno más frecuente es el fibroadenoma. Está constituido por conductos alargados y rodeados por estroma fibroso laxo. Estos tumores están bien delimitados respecto al parénquima mamario normal y generalmente son masas esféricas que se movilizan con facilidad en la palpación y que se detectan en las mamas de mujeres de 20 a 35 años de edad.

94. ¿Qué son los tumores filodes?

Los tumores filodes están estrechamente relacionados con el fibroadenoma. Su denominación procede del término griego que significa «hoja»: en la superficie de corte, estos tumores muestran una configuración similar a la de las hojas de un libro abierto. Al igual que el fibroadenoma, el tumor filodes está constituido por componentes neoplásicos epiteliales y del estroma. Este último muestra un aumento de la celularidad y en una pequeña proporción de los casos incluso anaplasia. La mayor parte de los tumores filodes son benignos. Los tumores filodes malignos son localmente infiltrantes y pueden recidivar tras una escisión incompleta. Las metástasis de los tumores filodes malignos son infrecuentes.

95. ¿Qué son los papilomas intraductales?

Los papilomas intraductales son tumores benignos que se originan a partir de los conductos galactóforos principales. Debido a su patrón de crecimiento intraductal y a su estructura papilar, estos tumores se pueden desgarrar con facilidad, lo que da lugar a una hemorragia a través del pezón. Los papilomas ductales pequeños forman parte de las enfermedades mamarias proliferativas sin atipias.

96. ¿Cuál es la frecuencia del cáncer mamario?

El cáncer mamario es el tumor maligno más frecuente y la segunda causa más frecuente de mortalidad por cáncer en las mujeres estadounidenses.

97. Señale cuáles son los factores de riesgo principales para el cáncer mamario.

La incidencia del cáncer mamario aumenta claramente con la edad. Otros factores de riesgo establecidos son los siguientes:

- Antecedentes familiares (madre y hermanas): incrementan en dos a nueve veces el riesgo, en comparación con la población general.
- Antecedentes menstruales (menarquia temprana y menopausia tardía): duplican el riesgo.
- Embarazo (el embarazo temprano y la lactancia son elementos protectores): triplica el riesgo.
- Enfermedad mamaria proliferativa e hiperplasia: duplican el riesgo.
- Hiperplasia atípica: cuadruplica el riesgo.
- Carcinoma in situ: incrementa el riesgo en ocho veces.

98. ¿En qué zonas de la mama se localiza la mayor parte de los carcinomas?

La mayor parte del tejido glandular normal de la mama se localiza en el cuadrante superior externo y, por ello, más del 50% de los cánceres se origina en esta localización. En la zona central se origina el 20% de los tumores y el 30% de los tumores malignos aparece en los tres cuadrantes restantes. Véase la figura 17-11.

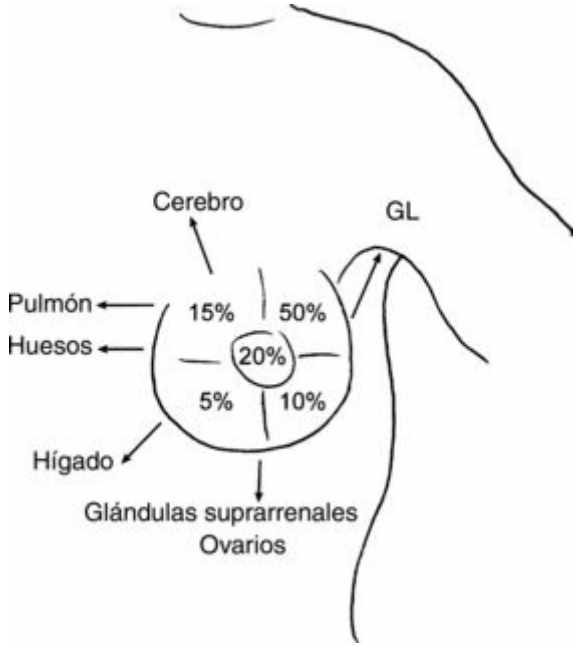


Figura 17-11. Localización y diseminación de los carcinomas mamarios. Los porcentajes indican la frecuencia relativa de aparición del cáncer mamario en cada cuadrante de la zona subareolar. Se puede observar que la mayor parte de los tumores se origina en el cuadrante superior externo. GL, ganglios linfáticos.

99. Exponga la clasificación de los cánceres mamarios.

Los cánceres mamarios se clasifican según su estructura de origen en ductales (90%) y lobulillares (9%). Menos del 1% de los tumores mamarios malignos son sarcomas, linfomas y otras entidades infrecuentes. En función de su patrón de crecimiento, los carcinomas se clasifican en dos grupos principales:

- Carcinomas no infiltrantes.
- Carcinomas infiltrantes.

100. ¿Qué es el carcinoma intraductal?

El carcinoma intraductal, o carcinoma ductal in situ (CDIS), es la forma preinfiltrante del carcinoma mamario. En la mayor parte de los casos es clínicamente inaparente y se descubre de manera incidental en el estudio histológico del tejido mamario identificado como anómalo en la mamografía. Es la forma más frecuente del carcinoma de mama recién diagnosticado.

101. ¿Evolucionan hacia carcinoma mamario infiltrante todos los carcinomas intraductales no tratados?

No es posible dar respuesta a esta pregunta debido a las dificultades para la realización de un estudio clínico con controles acerca de ello. Los datos existentes indican que la progresión hacia cáncer infiltrante depende del tipo histológico de CDIS. Los CDIS de mayor gravedad son los que presentan necrosis central (necrosis de tipo comedo, denominada así debido a que el material necrótico puede ser eliminado hacia el exterior mediante la compresión de la piel, con una imagen similar a la de los «puntos negros» o comedones cutáneos). Estas lesiones de CDIS de alto grado de malignidad evolucionan hacia carcinoma infiltrante en aproximadamente el 40% de los casos; la progresión hacia carcinoma infiltrante de las lesiones de bajo grado de malignidad posiblemente está en el rango del 20%.

102. Defina el carcinoma lobulillar in situ (CLIS).

El CLIS es la forma preinfiltrante del carcinoma lobulillar. Es considerablemente menos frecuente que el CDIS. En aproximadamente el 30% de los casos evoluciona hacia carcinoma infiltrante. Estas lesiones son a menudo bilaterales. El CLIS debe ser considerado un signo de incremento del riesgo de carcinoma; algunos casos de carcinoma infiltrante aparecen en la mama biopsiada y en otros lo hace en la mama contralateral.

103. ¿Cuál es la clasificación de los carcinomas mamarios infiltrantes?

Aproximadamente, dos de cada tres carcinomas mamarios infiltrantes se clasifican como «carcinomas ductales infiltrantes, sin especificación». Los cánceres restantes son los tipos siguientes:

- Carcinomas lobulillares.
- Carcinomas tubulares.
- Carcinomas medulares.
- Formas infrecuentes de cáncer.
- Carcinomas mucinosos coloides.

104. ¿Por qué se denomina también carcinoma escirro al carcinoma ductal infiltrante de la mama?

El carcinoma ductal infiltrante mamario induce una respuesta fibroblástica densa en el tejido de la mama en la que asienta, lo que hace que estos tumores adquieran una consistencia pétrea. Estos tumores desmoplásicos se denominan carcinomas escirros (del término griego *scirrhous,* que significa «duro»).

105. Explique las razones por las que los carcinomas mamarios escirros presentan una coloración blanquecina y dan lugar a una sensación «arenosa» cuando son seccionados en el laboratorio de anatomía patológica.

El colágeno denso es blanquecino (recuerda al aspecto blanquecino de las aponeurosis que cubren la carne en los filetes de bajo precio). Además, en ellos pueden existir depósitos de calcio que tienen un aspecto blanquecino y que están constituidos principalmente por fosfato cálcico.

106. ¿Por qué causa el cáncer mamario da lugar a retracción del pezón y de la piel («piel de naranja»)?

La reacción desmoplásica causada por el carcinoma ductal infiltrante se parece a una cicatriz irregular que deforma y causa retracción del pezón. El tejido conjuntivo que ocupa la dermis papilar entre los folículos pilosos hace que la piel presente un aspecto indurado, con acentuación de las indentaciones foliculares normales, éstas adoptan un aspecto similar a los pequeños hoyuelos o depresiones existentes en la piel de una naranja.

107. ¿Qué compartimento histológico o anatómico de la mama se infiltra con mayor frecuencia por el carcinoma ductal infiltrante?

Característicamente, el carcinoma ductal infiltrante no respeta los límites anatómicos e infiltra aleatoriamente el tejido mamario normal. La infiltración del tejido adiposo se puede observar en el estudio macroscópico en forma de una estructura estrellada y blanquecina en el seno del propio tejido adiposo. En el estudio microscópico se puede observar la infiltración de los vasos sanguíneos, los vasos linfáticos y los espacios perineurales.

108. Comente algunos aspectos fundamentales de la enfermedad de Paget de la mama.

El término enfermedad de Paget de la mama se utiliza para denominar los carcinomas ductales infiltrantes que afectan a la epidermis del pezón y la aréola. Se puede reconocer clínicamente por la aparición de una lesión cutánea rojiza, supurativa o descamativa similar a la del eczema. Histológicamente, la epidermis está infiltrada por grandes células tumorales repletas de mucopolisacáridos, que son más prominentes en la porción basal de la epidermis. Las células tumorales pueden formar grupos pequeños y ascender hasta la superficie, dando lugar a una ulceración que a menudo se acompaña de infección superpuesta. El pronóstico de la enfermedad de Paget de la mama depende de la extensión del carcinoma ductal infiltrante que subyace.

109. ¿Qué formas histológicas del carcinoma mamario infiltrante tienen un pronóstico más favorable que la variante común de este tumor?

Hay tres subtipos histológicos de cáncer mamario que implican un pronóstico mejor:

- Carcinoma medular.
- Carcinoma coloide o mucinoso.
- Carcinoma tubular.

Por desgracia, estos tumores que conllevan un pronóstico favorable representan tan sólo el 2-3% de todos los cánceres mamarios.

110. ¿Qué es el carcinoma medular?

Si recordamos que la médula ósea y el bulbo raquídeo (medulla oblongata) son estructuras blandas, podremos comprender por qué estos tumores blandos y a menudo voluminosos de la mama se denominan carcinomas medulares.

A diferencia del carcinoma escirro de consistencia pétrea, que posee un abundante estroma de tejido conjuntivo, los carcinomas medulares casi no contienen tejido conjuntivo y, por tanto, son blandos. Están constituidos por bandas de células tumorales mezcladas con linfocitos. Estos linfocitos representan una respuesta inmunitaria que contribuye al pronóstico más favorable del carcinoma medular.

111. Defina qué es el carcinoma coloide.

Los carcinomas coloides o mucinosos son tumores infrecuentes, constituidos por células productoras de mucina y que flotan en el seno de un material extracelular mucinoso segregado por ellas mismas hacia los espacios intersticiales de la mama. El tumor es blando y se suele describir como «gelatinoso». Afecta a mujeres mayores y tiene un pronóstico mejor que el del carcinoma ductal infiltrante.

112. ¿Qué es el carcinoma lobulillar infiltrante?

Tal como su nombre indica, el carcinoma lobulillar se origina en los lobulillos mamarios. Está constituido por células pequeñas y uniformes, con núcleo redondeado, que infiltran el tejido conjuntivo perilobulillar con un patrón «en fila india». Las células tumorales infiltrantes forman a menudo capas concéntricas alrededor de los lobulillos y de los conductos terminales ocupados por carcinoma lobulillar in situ con imágenes en «diana».

113. ¿Tiene el carcinoma lobulillar un pronóstico mejor que el carcinoma ductal infiltrante?

Para un mismo estadio de la enfermedad, el carcinoma lobulillar tiene el mismo pronóstico que el carcinoma ductal infiltrante. Sin embargo, es importante recordar que un 20% de todos los carcinomas lobulillares son bilaterales. Por tanto, cualquier lesión sospechosa que pueda aparecer la mama contralateral debe ser biopsiada y en todos los casos es imprescindible el seguimiento de la mama aparentemente sana.

114. Describa la forma con la que metastatizan los carcinomas mamarios.

Los cánceres mamarios se diseminan localmente a través de los vasos linfáticos y distalmente a través de la circulación sanguínea. Los ganglios linfáticos axilares suelen ser los primeros afectados. Los tumores localizados en los cuadrantes internos metastatizan hacia los ganglios linfáticos situados a lo largo de las arterias mamarias internas. Las localizaciones más frecuentes de las metástasis distantes son las siguientes: pulmones, hígado, huesos y, por razones desconocidas, las glándulas suprarrenales. En los casos terminales también pueden aparecer metástasis cerebrales.

115. Indique los factores pronósticos más importantes del cáncer mamario.

El factor pronóstico más importante es el estadio del tumor. Obviamente, el pronóstico mejor es el del carcinoma intraductal no infiltrante. También es importante el pronóstico de los diversos tipos histológicos. Por desgracia, los tumores que presentan un pronóstico bueno (medular, coloide y tubular) son infrecuentes. Hay otros factores pronósticos que están siendo evaluados en la actualidad pero que ya se consideran de manera sistemática en muchos centros médicos:

- **Receptores estrogénicos y progesterónicos:** los tumores cuyas células expresan estos receptores tienden a responder mejor a la quimioterapia, que se puede complementar con un bloqueador del receptor estrogénico como tamoxifeno.
- **Aneuploidía cromosómica e índice proliferativo:** estos parámetros, que generalmente se determinan mediante citometría de flujo o con la técnica de hibridación in situ fluorescente, ofrecen datos respecto a la agresividad del tumor.
- **Expresión excesiva de oncogenes y pérdida de genes supresores tumorales:** la proteína HER2/neu (un equivalente del receptor del factor de crecimiento) es un oncogén que desempeña una función en la patogenia del cáncer mamario y su expresión excesiva se acompaña de un pronóstico malo.

116. ¿Cómo determina la estadificación la tasa de supervivencia a los 5 años en las mujeres con carcinoma mamario?

▪ Estadio I (tumor localizado, diámetro < 2 cm): el 87%.

▪ Estadio II (tumor de 2 a 5 cm con metástasis en ganglios linfáticos locales): el 75%.

▪ Estadio III (tumor > 5 cm con metástasis ganglionares ipsilaterales, infiltración cutánea o fijación de la pared torácica): el 46%.

▪ Estadio IV (tumor de cualquier tamaño con metástasis distantes): el 13%.

117. ¿Se podría considerar curada de su enfermedad una mujer que no haya presentado evidencia de recidiva del cáncer mamario durante 10 años?

Generalmente no es probable que vaya a presentar más recidivas. No obstante, se han observado casos de recidiva tardía incluso después de transcurridos más de 10 años.

118. ¿Cuál es la frecuencia del cáncer de la mama masculina?

▪ El cáncer de la mama masculina es 100 veces menos frecuente que el de la mama femenina.

▪ Histológicamente presenta las mismas características que el cáncer de la mama femenina, pero tiende a infiltrar con mayor rapidez. En el momento en el que se establece el diagnóstico el 50% de estos tumores ya ha causado metástasis.

119. Describa la diferencia entre mastectomía y extirpación de un nódulo tumoral.

La mastectomía (que puede ser una mastectomía simple o una mastectomía radical) conlleva la eliminación de toda la mama y, en su forma radical, también de los ganglios linfáticos. La extirpación del nódulo tumoral (también denominada cirugía con conservación de la mama) implica la escisión únicamente del tumor mamario. Se puede acompañar de extirpación de los ganglios linfáticos axilares.

Páginas En Internet

1. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed
2. http://www-medlib.med.utah.edu/WebPath/webpath.html#MENU
3. http://www.uihealthcare.com/vh
4. http://mammary.nih.gov
5. http://www.mayoclinic.com/health/ovarian-cancer/DS00293

Bibliografía

1. Fackenthal, J.D.; Olopade, O.I., Breast cancer risk associated with BRCA1 and BRCA2 in diverse populations, *Nat Rev Cancer* **7** (2007) 937–948.
2. Feeley, K.M.; Wells, M., Hormone replacement therapy and the endometrium, *J Clin Pathol* **54** (2001) 435–440.
3. Folsom, A.R.; Anderson, J.P.; Ross, J.A., Estrogen replacement therapy and ovarian cancer, *Epidemiology* **15** (2004) 100–104.
4. Moulder, S.; Hortobagyi, G.N., Advances in the treatment of breast cancer, *Clin Pharmacol Ther* **83** (2008) 26–36.
5. Payne, S.J.; Bowen, R.L.; Jones, J.L.; Wells, C.A., Predictive markers in breast cancer—the present, *Histopathology* **52** (2008) 82–90.
6. Reinhardt, M.J., Gynecologic tumors, *Recent Results Cancer Res* **170** (2008) 141–150.
7. Rubin, S.C., Cervical cancer: successes and failures, *CA Cancer J Clin* **51** (2001) 89–91.
8. Sawaya, G.F.; Brown, A.D.; Washington, A.E.; Garber, A.M., Current approaches to cervical cancer screening, *N Engl J Med* **344** (2001) 1603–1607.
9. Silverstein, M.J., Ductal carcinoma in situ of the breast, *Annu Rev Med* **51** (2000) 17–32.
10. Tavassoli, F.A., Ductal intraepithelial neoplasia of the breast, *Virchows Arch* **438** (2001) 221–227.

Capítulo 18. Sistema Endocrino

Ivan Damjanov, MD, PhD

1. ¿Qué órganos pertenecen al sistema endocrino?

El sistema endocrino está constituido por células que segregan hormonas y que se localizan en las zonas siguientes:

- En diversas partes del sistema nervioso central, tal como el hipotálamo.
- Órganos constituidos predominantemente por células endocrinas, tal como la hipófisis, la glándula tiroides, las glándulas paratiroides y las glándulas suprarrenales.
- Órganos que poseen un componente endocrino importante, como el testículo, el ovario y el páncreas endocrino (islotes de Langerhans).
- Sistema endocrino disperso en las mucosas respiratoria y gastrointestinal.

2. ¿Qué son las hormonas?

Las hormonas son sustancias biológicamente activas y segregadas por una célula que estimulan a otras células. Tradicionalmente, este término se reservaba para las sustancias endocrinas (es decir, sustancias segregadas hacia la sangre y transportadas por la circulación sanguínea hasta los órganos diana). Sin embargo, este concepto ha sido ampliado y hoy en día incluye una variedad de sustancias que inducen:

- Estimulación paracrina (es decir, actúan sobre células adyacentes que pertenecen al mismo tejido en el que se produce la hormona).
- Estimulación autocrina (es decir, actúan sobre la propia célula que produce la sustancia).
- Estimulación neurocrina (es decir, sustancias producidas por neuronas que actúan sobre células diferentes de las neuronas).

Véase la figura 18-1.

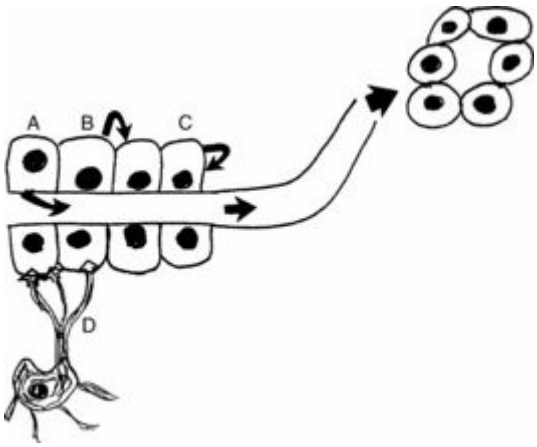


Figura 18-1. Estimulación hormonal. **A,** Endocrina; las hormonas son transportadas por la sangre desde las células que las producen hasta su objetivo distante. **B,** Paracrina; la hormona producida por una célula actúa sobre las células situadas a su alrededor. **C.** Autocrina; la hormona actúa sobre las propias células que la han producido. **D,** Neurocrina; la hormona liberada por una neurona actúa sobre una célula endocrina.

3. ¿Cuáles son los tipos principales de hormonas?

Desde el punto de vista bioquímico, las hormonas se pueden clasificar de la manera siguiente:

- Péptidos, como la insulina, la prolactina y la hormona paratiroidea.
- Aminas, como la adrenalina, la histamina y la serotonina.
- Esteroides como el cortisol, los estrógenos y los andrógenos.

4. ¿Cuáles son las diferencias existentes entre las hormonas peptídicas y amínicas por un lado, y las hormonas esteroideas por otro?

En general, las hormonas peptídicas y amínicas se almacenan en el interior de las células que las producen en forma de gránulos neuroendocrinos densos que se pueden observar con microscopia electrónica. Estas hormonas actúan sobre receptores localizados en la membrana plasmática de las células diana, con activación de un sistema de señales en el citoplasma. Después, el impulso es transmitido desde la membrana plasmática hasta el ácido desoxirribonucleico (ADN) por efecto de segundos mensajeros. A diferencia de estas hormonas, las esteroideas no se almacenan en gránulos sino que son sintetizadas por efecto de la estimulación externa inducida por hormonas tróficas (p. ej., la corticotropina [ACTH, *adrenocorticotropic hormone*] que estimula la síntesis de glucocorticoides). En el núcleo de las células diana existen receptores para las hormonas esteroideas y el efecto de estas sustancias sobre el ADN nuclear no requiere la activación de un sistema de mensajeros citoplásmico. Véase la figura 18-2.

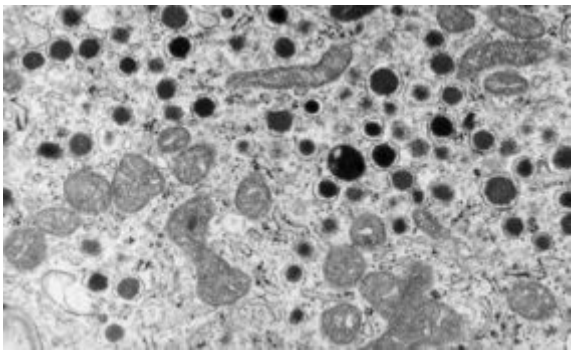


Figura 18-2. Imagen ultraestructural de células neuroendocrinas. El citoplasma contiene gránulos neuroendocrinos oscuros y rodeados por membrana que contienen típicamente hormonas polipeptídicas.

5. ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas de los trastornos endocrinos?

Los trastornos endocrinos cursan clínicamente con signos y síntomas de:

- Hipofunción (es decir, disminución de la producción de hormonas específicas).
- Hiperfunción (es decir, aumento de la producción de hormonas específicas).
- Lesiones ocupantes de espacio (es decir, aumento de volumen del órgano endocrino debido a la aparición de una neoplasia o hiperplasia en el mismo).

6. ¿Se debe el aumento de volumen de una glándula endocrina a su hiperfunción en todos los casos?

El aumento de volumen de una glándula endocrina puede producirse en una situación de producción hormonal excesiva, de normalidad completa de la producción hormonal o incluso de disminución de la producción de hormonas. Por ejemplo, el aumento de tamaño del tiroides en la enfermedad de Graves se acompaña de hipertiroidismo, el bocio nodular es casi siempre eutiroideo y el carcinoma anaplásico tiroideo puede destruir completamente la glándula tiroides y causar hipotiroidismo.

Hipófisis

7. ¿Dónde se localiza la hipófisis?

La hipófisis se localiza en la silla turca, una concavidad del hueso esfenoides que forma parte de la base del cráneo. El aumento de tamaño de la hipófisis puede dar lugar a un ensanchamiento de la silla turca que se detecta en el estudio radiológico.

8. ¿Con qué órganos está la hipófisis relacionada anatómicamente?

La hipófisis está unida al cerebro por un tallo constituido por los vasos sanguíneos del sistema porta hipofisario y por axones de las neuronas hipotalámicas. La sección del tallo hipofisario causa hipopituitarismo debido a la reducción del flujo de sangre que transporta los factores liberados por el hipotálamo (neuropéptidos que estimulan normalmente las células del lóbulo anterior de la hipófisis). La sección de los axones que actúan como conductos para el transporte de la oxitocina y la hormona antidiurética (ADH, *antidiuretic hormone*) desde el hipotálamo hasta el lóbulo posterior de la hipófisis impide la entrada de estas hormonas en la sangre y causa diabetes insípida.

9. ¿Por qué un aumento del volumen de la hipófisis altera la visión?

El aumento de tamaño de la hipófisis da lugar a una compresión del quiasma óptico, que se localiza por encima de la cubierta membranosa de la silla turca. La compresión de la porción central del quiasma óptico causa una pérdida de los campos visuales laterales de ambos ojos denominada hemianopsia bilateral.

10. ¿Cuáles son los tipos celulares principales de la hipófisis?

La hipófisis anterior está constituida por cinco tipos de células funcionales que se pueden identificar mediante técnicas inmunohistoquímicas con uso de anticuerpos frente a las distintas hormonas hipofisarias. Estas células son:

- Somatotropas, productoras de hormona de crecimiento.
- Lactotropas, productoras de prolactina.
- Corticotropas, productoras de ACTH.
- Tirotropas, productoras de hormona estimulante del tiroides (TSH, *thyroid-stimulating hormone*).
- Gonadotropas, productoras de hormona estimulante del folículo (FSH, *follicle-stimulating hormone*) y de hormona luteinizante (LH, *luteinizing hormone*).

Las células que no reaccionan con los anticuerpos frente a ninguna de las hormonas previamente mencionadas se denominan células desnudas y son células progenitoras indiferenciadas o bien células agotadas y no funcionantes. Algunas células no funcionantes muestran un citoplasma eosinófilo prominente y contienen numerosas mitocondrias. Estas células se denominan oncocitos. El lóbulo posterior de la hipófisis está constituido por las prolongaciones de los axones de las neuronas hipotalámicas y no contiene células productoras de hormonas.

Puntos Clave: Hipófisis ☑

1. El adenoma es la lesión hipofisaria más frecuente.
2. Los adenomas hipofisarios pueden ser funcionalmente inactivos (no producir hormonas) o pueden dar lugar a un exceso de prolactina, hormona de crecimiento, corticotropina, tirotropina y gonadotropinas.
3. La destrucción de la hipófisis anterior da lugar a panhipopituitarismo, mientras que la de la hipófisis posterior induce una deficiencia de hormona antidiurética (ADH) y diabetes insípida.

11. ¿Están constituidos los tumores hipofisarios por las mismas células que existen en la hipófisis normal?

La mayor parte de los tumores hipofisarios son monoclonales en el sentido de que están constituidos por un único tipo celular correspondiente a alguno de los distintos tipos celulares que existen normalmente en el lóbulo anterior de la hipófisis. Los axones que forman la hipófisis posterior no dan lugar a tumores.

12. ¿Cuál es el tumor hipofisario más frecuente?

La mayor parte de los tumores hipofisarios (>95%) son benignos y se clasifican como adenomas. La mayor parte de los adenomas están constituidos por un único tipo celular y segregan tan sólo una hormona. Los prolactinomas, que representan aproximadamente el 30% de todos los tumores hipofisarios, son los tumores más frecuentes de la hipófisis.

13. ¿Son todos los tumores hipofisarios funcionalmente activos desde el punto de vista hormonal?

Aproximadamente, el 80% de todos los tumores hipofisarios presenta actividad hormonal. En el 20% restante de los casos los tumores hipofisarios están constituidos por células inactivas para producir hormonas; estos tumores pueden comprimir la glándula normal y causar hipopituitarismo. En el 20% de las autopsias efectuadas a adultos se detectan de manera incidental pequeños tumores hipofisarios que no habían sido diagnosticados en clínica.

14. ¿Cuál es la causa más frecuente de hiperpituitarismo?

Los adenomas hipofisarios constituyen la causa más frecuente de síndromes de hiperfunción hipofisaria. Los carcinomas y las hiperplasias no representan más del 5-6% de todos los casos.

15. ¿Cuáles son los signos y síntomas más frecuentes debidos al efecto local de lesión ocupante de espacio inducido por los tumores hipofisarios?

- Incremento de la presión intracraneal (cefalea, náuseas y vómitos).
- Alteraciones radiológicas en la silla turca.
- Hemianopsia bitemporal secundaria a la compresión del quiasma óptico.
- Hipopituitarismo o diabetes insípida.

16. ¿Cuáles son las principales manifestaciones clínicas de la hiperprolactinemia?

En las mujeres en edad reproductiva la hiperprolactinemia causa amenorrea y galactorrea. En los varones los síntomas son menos aparentes y consisten en disminución de la libido e infertilidad.

17. ¿Por qué se trata la hiperprolactinemia en muchos casos con bromocriptina?

En circunstancias normales, las células lactotropas hipofisarias están inhibidas por la dopamina y, por tanto, no segregan prolactina. Muchos casos de hiperprolactinemia se deben a la pérdida de esta inhibición dopaminérgica. La bromocriptina es un agonista de la dopamina que inhibe la secreción de prolactina y da lugar a la regresión de la hiperplasia de las células lactotropas e incluso de los prolactinomas microscópicos. Los tumores más grandes no responden y, por ello deben ser extirpados quirúrgicamente, por lo general a través de una vía o abordaje transesfenoidal.

18. ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas de los tumores secretores de hormona de crecimiento?

En los niños en fase de crecimiento y en los adolescentes los adenomas secretores de hormona de crecimiento causan gigantismo, mientras que en los adultos causan acromegalia.

19. ¿Cuáles son las características de la acromegalia?

Los hallazgos más prominentes son el aumento de tamaño marcado de las manos y los pies, la nariz y los maxilares (las zonas acras, que se corresponden con las partes terminales). Estas alteraciones visibles externamente se acompañan de organomegalia interna y de trastornos metabólicos (diabetes, hipertensión, etc.). Los hallazgos más frecuentes se ilustran en la figura 18-3.

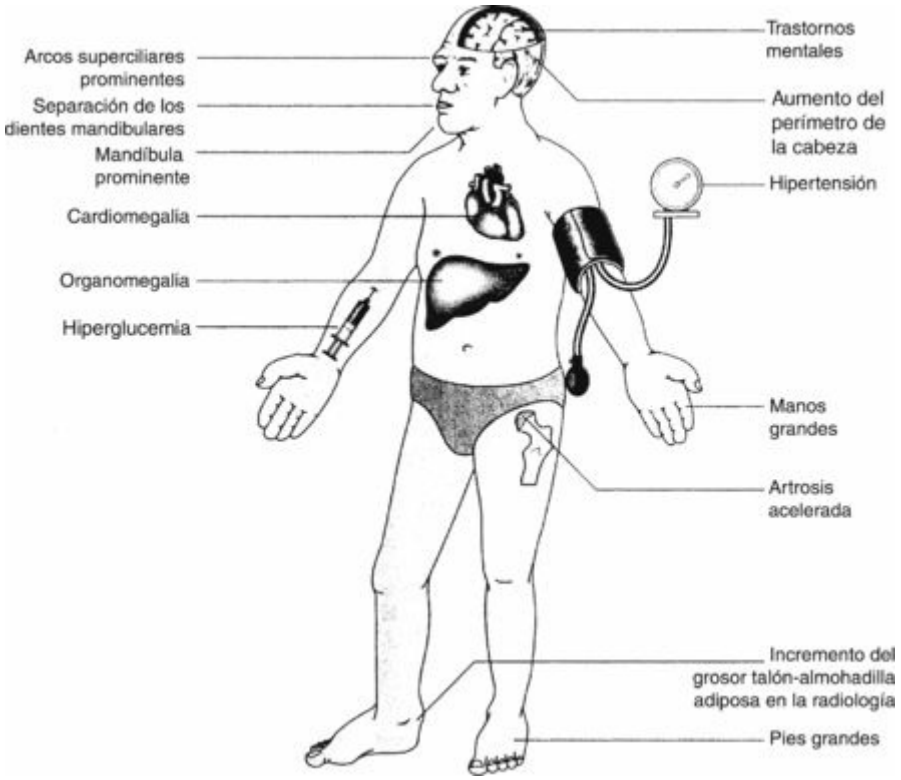


Figura 18-3. Acromegalia.
(De Underwood JCE: *General and Systemic Pathology*, 3.ª ed. Edinburgh, Churchill Livingstone, 2000, pág. 413.)

20. ¿Qué es la enfermedad de Cushing?

La enfermedad de Cushing es un cuadro de hipercortisolismo causado por un tumor secretor de ACTH. Dado que la molécula de ACTH contiene un fragmento que desempeña una función de estimulación de los melanocitos, esta enfermedad se acompaña de hiperpigmentación de la piel.

21. ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas de los adenomas de células gonadotropas?

Estos tumores no dan lugar a síndromes clínicos específicos y generalmente se diagnostican cuando alcanzan un tamaño que hace que causen un efecto de lesión ocupante de espacio. En algunos pacientes se observan alteraciones menstruales, infertilidad y diversos cambios hormonales inespecíficos.

22. ¿Qué son los adenomas de células nulas?

Los adenomas de células nulas son tumores hormonalmente inactivos que se reconocen por sus efectos como lesiones ocupantes de espacio. Los tumores de mayor tamaño pueden causar hipopituitarismo.

23. ¿Cuál es el sustrato anatómico del hipopituitarismo?

Los signos clínicos del hipopituitarismo aparecen tras una pérdida del 75% o más de la hipófisis anterior.

24. ¿Cuáles son las causas más frecuentes del hipopituitarismo?

- Tumores, especialmente los adenomas no funcionantes y los carcinomas primarios o metastásicos.
- Lesión del tallo hipofisario por cirugía, traumatismo o tumores cerebrales.

Vale la pena recordar que la insuficiencia hipofisaria puede ser debida a diversos procesos patológicos, todos los cuales comienzan con la letra «I»:

- Invasión *(**I**nvasion)* de la hipófisis, el tallo hipofisario o los núcleos hipotalámicos por tumores.
- Traumatismo *(**I**njury)* (p. ej., traumatismos craneoencefálicos con fracturas de la base del cráneo o cirugía cerebral).
- Infarto *(**I**nfarction)* (p. ej., la necrosis hipofisaria posparto, conocida como síndrome de Sheehan).
- Radioterapia *(**I**rradiation)* (sobre tumores cerebrales o sobre tumores de la base del cráneo, el oído, la nariz y la garganta).
- Enfermedades inmunitarias *(**I**mmune diseases)* (p. ej., sarcoidosis e hipofisitis autoinmunitaria).
- Infección *(**I**nfection)* (p. ej., meningitis basal y tuberculosis).
- Errores congénitos del metabolismo *(**I**nborn errors of metabolism)* (son fundamentalmente enfermedades infantiles; en los adultos la más frecuente es el depósito de hierro, en la hemocromatosis).
- Idiopático *(**I**diopathic)* (tras excluir las otras posibles causas).

25. ¿Qué es el síndrome de Sheehan?

El síndrome de Sheehan también se denomina necrosis hipofisaria posparto. En épocas anteriores era la forma más frecuente de necrosis isquémica de la hipófisis, pero hoy en día es infrecuente. Se debe a una pérdida masiva de sangre en el momento del parto, con hipoperfusión de una hipófisis que ha experimentado una hiperplasia fisiológica durante el embarazo. Sus síntomas son hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal y amenorrea.

26. ¿Qué es el síndrome de la silla turca vacía?

Este término se aplica a una serie de trastornos en los que la silla turca aparece «vacía» en las técnicas de imagen. En el síndrome de la silla turca vacía primario, que no suele cursar con hipopituitarismo, la atrofia de la hipófisis se debe a la compresión ejercida por el líquido cefalorraquídeo y por la aracnoides que se invagina hacia el interior de la silla turca a través de un defecto existente en el diafragma que la cubre. El síndrome de la silla turca vacía secundario es consecuencia de una intervención quirúrgica o de la aplicación de radioterapia.

27. ¿Qué es la diabetes insípida?

La diabetes insípida es un síndrome caracterizado por poliuria, polidipsia y pérdida renal de agua a consecuencia de un déficit en la producción de ADH. Puede ser debido a una lesión del hipotálamo, del tallo hipofisario o de la hipófisis posterior.

28. ¿Qué es el síndrome de secreción excesiva de ADH?

Este síndrome, caracterizado por una retención renal excesiva de agua y por hiponatremia secundaria a dilución excesiva, se debe a la elevada producción de ADH. Las causas más frecuentes de la producción excesiva de ADH son el carcinoma microcítico pulmonar, las enfermedades pulmonares crónicas y las lesiones hipotalámicas.

29. ¿Qué es el craneofaringioma?

El craneofaringioma es un tumor que se origina a partir de restos de la bolsa de Rathke, que es el esbozo embrionario de la hipófisis anterior. Estos tumores aparecen en niños y en adultos jóvenes, y se localizan en el espacio supraselar, ocasionando lesiones del hipotálamo y del tallo hipofisario.

Tiroides

30. ¿Cómo se desarrolla el tiroides?

La glándula tiroides se desarrolla durante la vida embrionaria temprana a partir de una protrusión del epitelio faríngeo en la base de la lengua. Este epitelio prolifera y forma el conducto tirogloso, que se extiende caudalmente y que en última instancia forma la glándula tiroides en la parte anterior del cuello. El conducto tirogloso involuciona durante la vida fetal normal, pero hay casos en los que esta involución no es completa y sus restos dan lugar a los denominados quistes del conducto tirogloso.

31. ¿Cuáles son las unidades funcionales básicas del tiroides?

Las células tiroideas están dispuestas en unidades funcionales denominadas folículos. Los folículos están revestidos por epitelio cúbico que rodea a una zona central ocupada por material coloide, constituido por tiroglobulina.

32. ¿Cómo se forma la tiroxina?

La tiroxina (tetrayodotironina o T4) la producen las células foliculares a partir de la tiroglobulina. Las células foliculares estimuladas por la TSH capturan la tiroglobulina mediante pinocitosis y la transforman en T4 y, en menor medida, en triyodotironina (T3). Las hormonas T4 y T3 son liberadas hacia la sangre, en donde circulan unidas predominantemente a la globulina de fijación tiroidea (TBG, *thyroid-binding globulin*) y también en forma libre.

Puntos Clave: Tiroides ☑

1. La causa más frecuente de aumento del tamaño del tiroides es el bocio secundario a una hiperplasia folicular tiroidea.
2. La enfermedad de Graves es la causa más frecuente de hipertiroidismo y la tiroiditis de Hashimoto la causa más frecuente de hipotiroidismo.
3. Los adenomas foliculares son los tumores tiroideos benignos más frecuentes, mientras que el carcinoma papilar es el tumor maligno más frecuente.

33. ¿Qué son las sustancias bociógenas?

Las sustancias bociógenas son compuestos como la propiltiourea que interfieren con la síntesis de las hormonas T4 y T3. Con el objetivo de compensar la disminución de la producción de T4 y T3, los folículos tiroideos aumentan de tamaño y aparecen revestidos por un epitelio hiperplásico. La síntesis ineficaz de T3/T4 da lugar a la acumulación de coloide en los folículos. Estos folículos dilatados causan un aumento de tamaño del tiroides que se denomina bocio o estruma.

34. ¿Qué células tiroideas producen la calcitonina?

La calcitonina es una hormona que estimula la captación del calcio sérico hacia los huesos. La producen las células parafoliculares o C del tiroides.

35. ¿Cuál es la causa más frecuente del hipertiroidismo?

La enfermedad de Graves es un trastorno autoinmunitario que cursa con un aumento de tamaño difuso de la glándula tiroides y que es la causa del 85% de todos los casos de hipertiroidismo.

36. ¿Puede causar hipertiroidismo el bocio multinodular?

Sí. Algunos cuadros de bocio contienen células tiroideas hiperfuncionantes que forman nódulos detectables en la gammagrafía con yodo radiactivo («nódulos calientes»). Los nódulos hiperfuncionantes solitarios que aparecen en un tiroides por lo demás normal son tumores benignos (adenomas) que causan un pequeño porcentaje de los cuadros de hipertiroidismo.

37. ¿Cuáles son las características clínicas del hipertiroidismo?

Los síntomas de hipertiroidismo se deben al hipermetabolismo y a la estimulación excesiva del sistema simpático. El incremento de la actividad metabólica se acompaña de hiperactividad con fatiga subsiguiente, intolerancia al calor y disminución del peso corporal. Los signos y síntomas más importantes relacionados con los órganos principales son los siguientes:

- **Sistema cardiovascular:** taquicardia, aumento del gasto cardíaco, incremento en la incidencia de fibrilación auricular y palpitaciones.
- **Sistema nervioso:** nerviosismo, ansiedad, hipercinesia y temblor.
- **Músculo esquelético:** atrofia y debilidad musculares.
- **Sistema gastrointestinal:** aumento del apetito, hipermotilidad intestinal y diarrea.
- **Piel:** sudoración excesiva.
- **Hueso:** osteoporosis.

38. ¿Se observa exoftalmos en todas las formas de hipertiroidismo?

No. El exoftalmos aparece solamente en los pacientes con enfermedad de Graves. Ésta se asocia a la aparición de infiltrados linfocitarios en los tejidos retroorbitarios. Los músculos oculares externos se ven afectados especialmente y muestran un aumento de tamaño. El incremento de volumen de los tejidos retroorbitarios y de los músculos orbitarios da lugar a proptosis (desplazamiento anterior del globo ocular). La debilidad de los músculos oculares causa alteraciones funcionales como diplopía y dificultades para leer. En la exploración física estos pacientes presentan congestión conjuntival y síntomas palpebrales («caída del párpado» y «retracción palpebral»).

39. ¿Qué pruebas analíticas tienen más utilidad para diagnosticar el hipertiroidismo?

Las pruebas analíticas más útiles son las determinaciones de las concentraciones de TSH, T4 y T3 (formas total y libre). El incremento de las concentraciones séricas de TBG (durante el embarazo) y la disminución de estas concentraciones (en la cirrosis) pueden influir en las concentraciones sanguíneas de T3/T4. La captación de yodo radiactivo se valora mediante la gammagrafía tiroidea, con la que es posible comprobar si todo el tiroides presenta hiperfunción o si la enfermedad se debe a un nódulo hiperfuncionante.

40. ¿Cuáles son las posibles causas del hipotiroidismo?

El hipotiroidismo puede estar relacionado con tres causas genéticas:

- Defectos estructurales (ausencia de células tiroideas).
- Defectos funcionales en la síntesis de T4 y T3.
- Enfermedades extratiroideas (lesiones hipotalámicas o hipofisarias).

Para recordar la lista completa de posibles causas de hipotiroidismo se puede utilizar la regla mnemotécnica *ADD IODINE*:

Enfermedades autoinmunitarias *(**A**utoimmune diseases)* (enfermedad de Hashimoto, tiroiditis de Riedel).

Trastornos congénitos *(**D**evelopmental)* (agenesia del tiroides).

Problemas alimentarios *(**D**ietary)* (compuestos bociógenos en los alimentos, tales como los nabos y la mandioca).

Deficiencia de yodo *(**I**odine deficiency)* (en las áreas endémicas).

Enfermedades oncológicas *(**O**ncologic diseases)* (destrucción del tiroides por un cáncer).

Fármacos *(**D**rugs)* (propiltiouracilo, metimazol y litio).

Intervenciones iatrogénicas *(**I**atrogenic interventions)* (tiroidectomía quirúrgica, radioterapia).

Problemas no tiroideos *(**N**onthyroidal defects)* (p. ej., deficiencia de TBG).

Enfermedades endocrinas *(**E**ndocrine diseases)* (insuficiencia hipofisaria y defectos hipotalámicos).

41. ¿Cuál es la causa más frecuente del hipotiroidismo?

La tiroiditis de Hashimoto (autoinmunitario) es la causa más frecuente de hipotiroidismo en Estados Unidos y también en otros países desarrollados que utilizan sal yodada. En algunas regiones montañosas de zonas pobremente desarrolladas de Asia (Himalayas) o Sudamérica (Andes) la deficiencia de yodo es una causa significativa de bocio, que se puede acompañar de hipotiroidismo.

42. ¿Cuál es la causa del cretinismo?

El término cretinismo se utiliza para denominar el hipotiroidismo de la lactancia y la primera niñez. En épocas anteriores era endémico en zonas con deficiencia de yodo. Hoy en día es infrecuente en Estados Unidos y se debe generalmente a la agenesia congénita del tiroides o a la existencia de errores congénitos del metabolismo del yodo y de la síntesis de hormonas tiroideas.

43. ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas del cretinismo?

El hipotiroidismo durante la lactancia y la primera niñez retrasa el crecimiento somático y altera el desarrollo del sistema nervioso central. Estos niños presentan una estatura baja y retraso mental. Los rasgos faciales son toscos y la lengua les protruye en la boca.

44. ¿Qué es el mixedema?

Mixedema es un término se utiliza para denominar el edema en la piel y los órganos internos secundario a la acumulación de glucosaminoglicanos higroscópicos que se observa característicamente en el hipotiroidismo del adulto. Por extensión el término mixedema se ha convertido en sinónimo de hipotiroidismo.

45. ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo?

La falta de hormonas tiroideas retrasa el metabolismo y la mayor parte de las funciones corporales. El cuadro clínico consta predominantemente de bradicardia y disminución del gasto cardíaco, estreñimiento y reducción de la sudoración. Son típicos los rasgos faciales toscos a consecuencia del edema de la dermis.

46. ¿Cuáles son las causas más frecuentes de la tiroiditis?

La tiroiditis es un proceso inflamatorio del tiroides cuya patogenia más frecuente es la autoinmunitaria. La tiroiditis linfocitaria crónica suele ser subclínica y se diagnostica histológicamente en forma de un hallazgo incidental en la autopsia. De la misma forma que en otras enfermedades tiroideas, afecta con mayor frecuencia a las mujeres que a los varones. La forma más frecuente de tiroiditis acompañada de síntomas clínicos es la enfermedad de Hashimoto. La tiroiditis infecciosa es infrecuente.

47. ¿Qué es la tiroiditis de Hashimoto?

La tiroiditis de Hashimoto es una enfermedad autoinmunitaria que da lugar a la pérdida progresiva del tejido tiroideo y a su sustitución por células linfoides. En la destrucción de los folículos tiroideos desempeñan una función patogénica los linfocitos T y B. Esta enfermedad se asocia generalmente a otros procesos autoinmunitarios y es 10-20 veces más frecuente en las mujeres que en los varones. La acumulación de casos en las familias y en relación con los antígenos leucocitarios humanos (HLA, *human leukocyte antigen*) sugiere una predisposición genética.

48. ¿Qué anticuerpos se demuestran en la tiroiditis de Hashimoto?

Casi todos los pacientes con tiroiditis de Hashimoto presentan anticuerpos frente a la tiroglobulina y a la peroxidasa tiroidea (una enzima localizada en las microvellosidades de la membrana celular apical o interna de las células foliculares tiroideas). Sin embargo, la aparición de estos anticuerpos es un signo inespecífico de lesión tiroidea y también se puede observar en otros trastornos del tiroides. Asimismo pueden aparecer anticuerpos frente al receptor de la TSH, como los que se observan en la enfermedad de Graves. No obstante, en la enfermedad de Hashimoto los anticuerpos frente a la TSH no estimulan las células tiroideas sino que inducen un efecto de bloqueo de las mismas que es la causa del hipotiroidismo en la mayor parte de los casos.

49. ¿Cuál es la patogenia de la tiroiditis de Hashimoto?

La causa y la patogenia de la tiroiditis de Hashimoto son desconocidas. Es una enfermedad autoinmunitaria en la que la pérdida de la actividad de los linfocitos T supresores da lugar a una producción excesiva de anticuerpos frente a antígenos tiroideos y a una alteración en la regulación de los linfocitos Tcitotóxicos, que destruyen los folículos tiroideos y causan hipotiroidismo. En el suero se observan anticuerpos antitiroglobulina y este dato tiene utilidad para el diagnóstico de la enfermedad.

50. ¿Cuáles son las características del tiroides en la enfermedad de Hashimoto?

La glándula tiroides presenta en la mayor parte de los casos un aumento de tamaño difuso. Histológicamente el parénquima aparece infiltrado por linfocitos y células plasmáticas que sustituyen a los folículos tiroideos. Los linfocitos pueden formar centros germinales similares a los que se observan normalmente en los ganglios linfáticos. Los folículos tiroideos restantes presentan variaciones en su tamaño y forma, y están revestidos por células cúbicas con citoplasma granular y eosinófilo. Estas células, denominadas oncocitos o células de Hürthle, contienen numerosas mitocondrias en su citoplasma y no producen tiroxina de manera eficaz.

51. ¿Qué tumor maligno aparece con mayor frecuencia en la tiroiditis de Hashimoto?

Tal como ocurre en otras muchas enfermedades autoinmunitarias, la tiroiditis de Hashimoto se asocia a un incremento en la incidencia de linfoma B, que generalmente aparece como un linfoma de bajo grado de malignidad limitado al tiroides. El carcinoma papilar es un tumor epitelial maligno de bajo grado de malignidad que afecta al tiroides y que también se observa con una frecuencia mayor en los pacientes con enfermedad de Hashimoto.

52. ¿Qué es la tiroiditis subaguda?

La tiroiditis subaguda, también denominada tiroiditis granulomatosa o de De Quervain, es una enfermedad de etiología desconocida. En muchos casos los síntomas aparecen tras una infección del tracto respiratorio superior, lo que sugiere que la enfermedad tiroidea también puede tener una etiología vírica. Histológicamente, el tiroides contiene numerosos granulomas con abundantes células gigantes que rodean a los folículos tiroideos rotos. La tiroiditis subaguda se inicia de manera súbita o bien lentamente a lo largo del tiempo. Los síntomas aparecen repentinamente y consisten en dolor en el cuello, fiebre, aumento de tamaño ligero del tiroides y dolor del mismo a la palpación. La enfermedad tiene un curso autolimitado y el paciente se recupera al cabo de 4-6 semanas. La liberación de tiroglobulina a partir de los folículos destruidos puede causar un hipertiroidismo transitorio.

53. ¿Qué es la tiroiditis linfocitaria?

La tiroiditis linfocitaria, también denominada tiroiditis linfocitaria indolora o subaguda, es un hallazgo anatomopatológico frecuente de significación dudosa. Este diagnóstico se establece en el 10% de los tiroides evaluados en la autopsia. Algunos pacientes muestran signos y síntomas clínicos de hipertiroidismo transitorio y autolimitado con una duración de unas pocas semanas. Sin embargo, en la mayor parte de los casos el diagnóstico anatomopatológico de tiroiditis linfocitaria, efectuado en la autopsia o en tiroides extirpadas quirúrgicamente por otras razones, no se relaciona con modificaciones específicas de la función tiroidea.

54. ¿Qué es la enfermedad de Graves?

La enfermedad de Graves es un trastorno autoinmunitario que cursa con hipertiroidismo y exoftalmos; con menos frecuencia da lugar a un edema dérmico pretibial localizado (mixedema).

55. ¿Qué frecuencia tiene la enfermedad de Graves?

La enfermedad de Graves es frecuente y afecta posiblemente al 1-2% de todas las mujeres estadounidenses. Presenta agrupamiento familiar, concordancia elevada en gemelos monocigóticos y asociación con diversos haplotipos HLA y otras enfermedades autoinmunitarias, todo lo cual sugiere una predisposición genética.

56. ¿Cuál es la patogenia de la enfermedad de Graves?

A pesar de que es bien conocido el hecho de que la enfermedad de Graves se debe a la aparición de anticuerpos frente al receptor de la TSH localizado en las células foliculares tiroideas, la razón de la aparición de estos anticuerpos es desconocida. Posiblemente, la producción excesiva de anticuerpos sea secundaria a la pérdida de las funciones reguladoras de los linfocitos T y a la supresión de la producción de autoanticuerpos. Los anticuerpos que se unen al receptor de la TSH activan la adenilato ciclasa y, por tanto, estimulan una producción excesiva de hormonas tiroideas, además de la hiperplasia y la hipertrofia de las células del tiroides. El exoftalmos también está mediado por mecanismos inmunológicos. La glándula tiroides y los músculos oculares retroorbitarios aparecen infiltrados por linfocitos B. No se ha definido el mecanismo patogénico del exoftalmos.

57. ¿Cuáles son las características morfológicas del tiroides en la enfermedad de Graves?

El tiroides muestra un aumento de tamaño difuso, está hiperhémico y es blando. Histológicamente, la glándula está constituida por células tiroideas hiperplásicas cilíndricas altas que revisten los folículos y que forman proyecciones micropapilares o cordones sólidos. El coloide es pálido y muestra un festoneamiento periférico debido a la captación rápida de tiroglobulina por parte de las células tiroideas hiperfuncionantes. El estroma contiene infiltrados de linfocitos que ocasionalmente forman agregados.

58. ¿Cuáles son los signos y síntomas de la enfermedad de Graves?

El hipertiroidismo causa un aumento del metabolismo y síntomas como fiebre, taquicardia e incremento de la motilidad intestinal. Está aumentado el metabolismo basal. Las alteraciones analíticas típicas son el aumento de las concentraciones séricas de T4 y T3, y la disminución de las concentraciones de TSH, todo ello acompañado de un incremento difuso de la captación de yodo radiactivo por parte de todo el tiroides.

59. ¿Qué es el bocio?

El bocio es un aumento de tamaño de la glándula tiroides. Puede ser difuso o multinodular. El aumento de tamaño del tiroides suele estar relacionado con un defecto en la síntesis de hormonas tiroideas, lo que da lugar a una hiperplasia compensadora de las células del tiroides. La síntesis ineficaz de hormonas tiroideas lleva a la acumulación de coloide en el interior de los folículos (bocio coloide). La proliferación irregular de células tiroideas, junto con las alteraciones degenerativas que inducen hemorragia, fibrosis y calcificación, dan lugar a la transformación del bocio coloide simple en un bocio nodular.

60. ¿Qué diferencia hay entre el bocio esporádico y el bocio endémico?

El bocio esporádico es la forma más frecuente de aumento de tamaño del tiroides en Estados Unidos y suele afectar a las mujeres jóvenes. A pesar de que puede ser debido a la ingestión de compuestos bociógenos como las coles de Bruselas, las coles y la coliflor, en la mayor parte de los casos su causa es desconocida. El aumento de tamaño del tiroides da lugar a un «defecto estético», pero no se acompaña de hipotiroidismo ni de hipertiroidismo. El término bocio endémico se utiliza para denominar un cuadro de aumento de tamaño del tiroides que se observa en más del 10% de la población. Se debe en todos los casos a deficiencia de yodo y aparece característicamente en personas que residen en las áreas montañosas de los países en vías de desarrollo. Los síntomas de esta enfermedad están relacionados con el efecto de lesión ocupante de espacio causado por el tiroides aumentado de tamaño.

61. ¿Cuál es la morfología del bocio nodular?

El tiroides está aumentado de tamaño y formado por nódulos múltiples que están constituidos por folículos de forma y tamaño variables. Algunos folículos están dilatados y revestidos por epitelio atrófico y aplanado, mientras que otros están revestidos por un epitelio normal o incluso hiperplásico. El estroma interfolicular es fibroso y muchos nódulos presentan una cápsula fibrosa similar a la cápsula de un tumor benigno. Son frecuentes las alteraciones degenerativas secundarias, tal como hialinización, calcificación del estroma, degeneración quística del parénquima, hemorragia y necrosis con aparición de cavidades quísticas rellenas de líquido.

62. ¿Son causa de hipertiroidismo los bocios multinodulares?

La mayor parte de los pacientes con bocio multinodular presenta eutiroidismo. El tiroides aumentado de tamaño puede contener uno o varios nódulos «calientes» hiperfuncionantes. El bocio multinodular tóxico asociado a exoftalmos y a mixedema pretibial, en lo que se denomina síndrome de Plummer, es clínicamente similar a la enfermedad de Graves. El bocio multinodular no se suele asociar a hipotiroidismo.

63. ¿Qué es el adenoma tiroideo?

La mayor parte de los adenomas tiroideos son nódulos bien encapsulados que tienen como promedio un diámetro de 3 a 10 cm. Estos tumores benignos son proliferaciones clonales de células foliculares que se parecen a las células tiroideas del adulto o bien a las células tiroideas embrionarias o fetales. Se han descrito diversas variantes histológicas. La subclasificación histológica de los adenomas carece de significación clínica. El carcinoma folicular bien diferenciado puede estar constituido por células indistinguibles de las de los adenomas y en estos casos el diagnóstico de malignidad se establece a través de la demostración de la infiltración de la cápsula o de los vasos sanguíneos por parte de las células tumorales.

64. ¿Captan yodo radiactivo todos los adenomas tiroideos?

La mayor parte de los adenomas no capta yodo radiactivo y, por tanto, en la gammagrafía tiroidea con radioisótopos aparecen como nódulos fríos. La gammagrafía con yodo radiactivo no permite diferenciar el adenoma benigno no funcionante del carcinoma tiroideo, que también evoluciona en forma de nódulos fríos. Aproximadamente, el 10% de los nódulos fríos solitarios corresponde a carcinoma. Alrededor del 5% de los adenomas tiroideos también evoluciona en forma de nódulos fríos. Los nódulos calientes no son malignos casi nunca.

65. ¿Qué frecuencia tienen los carcinomas tiroideos?

Los carcinomas tiroideos son infrecuentes y representan tan sólo el 1,5% de todos los tumores malignos de los órganos internos. Vale la pena recordar que:

- La mayor parte de estos tumores (80%) son carcinomas papilares de bajo grado de malignidad.
- La mayor parte afecta a adultos de edad intermedia.
- Las mujeres se ven afectadas con mayor frecuencia que los varones, excepto en los casos infrecuentes de tumores en los niños y los ancianos, en los que no hay una predilección sexual.

66. ¿Cuáles son los factores de riesgo para el cáncer tiroideo?

Los factores de riesgo para el cáncer tiroideo son los siguientes:

- Exposición a radiaciones ionizantes.
- Enfermedades tiroideas autoinmunitarias.
- Deficiencia de yodo.
- Factores genéticos.

La incidencia del cáncer tiroideo está aumentada en las personas con antecedentes de exposición a radiación ionizante durante la niñez. Se ha observado un incremento de la incidencia en los varones y mujeres tratados con radioterapia por cuadros de acné durante la pubertad y también en las personas que sobrevivieron a las bombas atómicas lanzadas sobre Japón durante la segunda guerra mundial y a las que sobrevivieron al accidente de la central nuclear ucraniana de Chernobil en 1986.

La tiroiditis de Hashimoto se asocia a un incremento en la incidencia de tumores epiteliales y linfomas tiroideos. En las áreas geográficas con bocio endémico por deficiencia de yodo también se observa un incremento en la incidencia de carcinoma folicular. El carcinoma medular presenta agrupamiento familiar y en algunos casos es uno de los tumores que forman parte del síndrome de la neoplasia endocrina múltiple (MEN-2, *multiple endocrine neoplasia-2*). Las células de estos tumores muestran reagrupamiento del cromosoma 10 que contiene el protooncogén RET. El on-cogén RET muestra mutaciones en aproximadamente el 95% de los pacientes con MEN-2. Eloncogén RET también desempeña una función en la patogenia de algunos carcinomas papilares.

67. Indique las formas histológicas más importantes del cáncer de tiroides.

- Carcinoma papilar (70%).
- Carcinoma folicular (15%).
- Carcinoma medular (5%).
- Carcinoma indiferenciado (anaplásico) (2-3%).

Las características histológicas de estos tumores se ilustran en la figura 18-4.

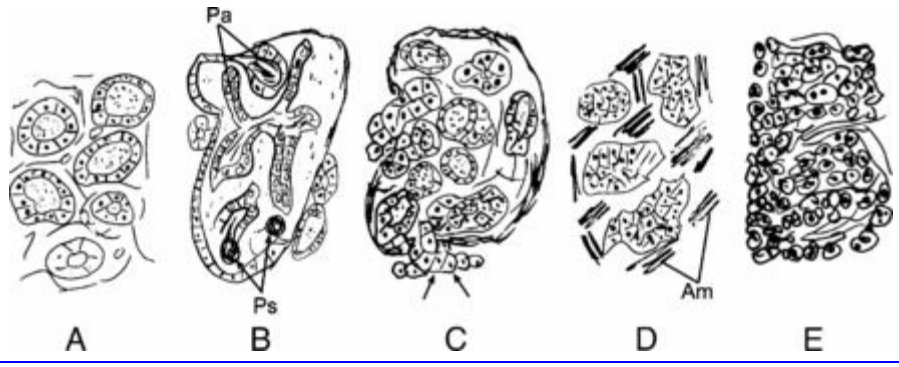


Figura 18-4. Tumores tiroideos. Los dibujos ilustran las características principales de los cánceres tiroideos más importantes. **A,** El tiroides normal está constituido por folículos rellenos de coloide. **B,** El carcinoma papilar está formado por papilas (Pa) que presentan un eje central de tejido conjuntivo revestido por células cúbicas. Las células tumorales presentan núcleos claros y una cromatina finamente distribuida. Hay calcificaciones dispersas («cuerpos de psammoma» [Ps]). **C,** El carcinoma folicular está constituido por folículos irregulares. Las células tumorales también forman nidos y cordones sólidos. La lesión está encapsulada, pero las células tumorales infiltran la cápsula y alcanzan el tejido adyacente. **D,** El carcinoma medular está constituido por nidos sólidos de células tumorales y por material amiloide extracelular en el estroma (Am). **E,** El carcinoma anaplásico indiferenciado está constituido por masas sólidas de células anaplásicas que muestran un pleomorfismo intenso. Muchas células tienen un tamaño muy grande y son binucleadas.

68. Señale los aspectos más importantes del carcinoma papilar tiroideo.

- Es el tumor maligno más frecuente del tiroides.
- Es más frecuente en las mujeres que en los varones.
- Puede aparecer en la edad adulta temprana y también a lo largo de la vida adulta (20-60 años).
- Tiene un pronóstico bueno en la mayor parte de los casos (supervivencia a los 10 años >90%), aunque algunos tumores que afectan a ancianos tienen un pronóstico peor.

69. Describa las características morfológicas del carcinoma papilar tiroideo.

La mayor parte de estos tumores evoluciona en forma de nódulos pequeños con bordes bien definidos, pero los tumores de tamaño mayor pueden no presentar una cápsula bien formada. Microscópicamente, el tumor está constituido por células cúbicas que revisten las papilas fibrovasculares. Son frecuentes los focos de calcificación (cuerpos de psammoma). Los núcleos de las células tumorales contienen inclusiones citoplásmicas o tienen un aspecto «vacío» y se describen como «en vidrio esmerilado». Estas características de los núcleos son importantes para el establecimiento del diagnóstico del carcinoma papilar en la punción-aspiración con aguja fina, y también para el diagnóstico de otras variantes del carcinoma papilar que no forman papilas obvias (variante folicular del carcinoma papilar).

70. ¿Cómo metastatizan los carcinomas papilares?

Los carcinomas papilares tienen tendencia a infiltrar los vasos linfáticos y a metastatizar en las fases tempranas en los ganglios linfáticos ipsilaterales del cuello. La diseminación local no empeora el pronóstico, que generalmente es excelente (tasa de supervivencia a los 10 años del 98%). En ocasiones se observan variantes menos favorables y tumores que infiltran los vasos sanguíneos. El carcinoma papilar del anciano tiene un pronóstico peor.

71. ¿Qué es el carcinoma folicular del tiroides?

El carcinoma folicular representa aproximadamente el 15% de los tumores malignos tiroideos y es el segundo más frecuente de los cánceres de tiroides. Característicamente, estos tumores se inician en forma de lesiones encapsuladas que infiltran la cápsula e invaden el tejido tiroideo normal y los tejidos adyacentes. En el estudio macroscópico estos tumores encapsulados son indistinguibles de los adenomas benignos. Otros tumores se inician en forma de focos mal delimitados de células atípicas que infiltran el tiroides normal. Desde el punto de vista histológico estos tumores están constituidos por células cúbicas que forman folículos rellenos de material coloide o bien nidos sólidos y bandas de células menos diferenciadas.

72. ¿En qué se diferencian los adenomas foliculares de los carcinomas foliculares?

Los carcinomas foliculares bien diferenciados pueden ser indistinguibles de los adenomas y la única evidencia de que el tumor es maligno viene de la mano de la extensión de las células tumorales más allá de la cápsula, de la infiltración de las luces vasculares linfáticas y sanguíneas y, lo más convincente, de la presencia de metástasis distantes. Los tumores menos diferenciados muestran anaplasia celular y signos más obvios de crecimiento infiltrativo, así como metástasis hematógenas a distancia.

73. ¿Cuáles son las características clínicas del carcinoma folicular?

Los carcinomas foliculares cursan generalmente en forma de nódulos indoloros y de crecimiento lento. Como norma, estos tumores aparecen como nódulos fríos en la gammagrafía, pero algunos concentran el yodo radiactivo. El tratamiento quirúrgico es curativo en más del 80% de los casos y no es necesario ningún tratamiento adicional. Aproximadamente, el 20% recidiva localmente y hasta el 15% puede dar lugar a metástasis hematógenas distantes. Se puede utilizar yodo radiactivo como tratamiento radioterápico de los tumores que captan yodo. El pronóstico global es excelente y la supervivencia a los 10 años es superior al 90%. El pronóstico depende del tamaño del tumor, de la extensión de la diseminación y del grado de diferenciación de las células tumorales.

74. ¿Qué es el carcinoma medular?

El carcinoma medular es un tumor maligno infrecuente que representa el 5% de todos los tumores tiroideos. Está constituido por células C parafoliculares que segregan calcitonina. La calcitonina puede actuar como precursor del material amiloide que se deposita en el estroma de estos tumores. La mayor parte de los carcinomas medulares aparece de forma esporádica, pero el 20% de los carcinomas medulares tiene carácter familiar y se asocia a los síndromes MEN-2A o MEN-2B. La tasa de supervivencia a los 5 años en los tumores esporádicos es del 50%, pero los tumores familiares tienen un pronóstico mejor debido en parte a que se descubren antes mediante las pruebas de detección que se realizan a los familiares de los pacientes.

75. ¿Qué es el carcinoma anaplásico del tiroides?

El carcinoma anaplásico es un tumor infrecuente y de grado de malignidad elevado que afecta a los ancianos. Fallecen todos los pacientes, generalmente durante los 2 años siguientes al establecimiento del diagnóstico. Histológicamente, estos tumores están constituidos por células indiferenciadas que pueden ser pleomorfas, pequeñas o fusiformes. Estos tumores infiltran las estructuras locales del cuello y metastatizan en zonas distantes.

Paratiroides

76. ¿Cuántas glándulas paratiroides tiene una persona sana?

La mayor parte de las personas posee cuatro glándulas paratiroides, pero el 10% de las personas normales solamente muestra dos o tres de estas glándulas. Son órganos pequeños que tienen un diámetro de 3-4 mm y que se localizan en la superficie posterior del tiroides, aunque en algunos casos pueden descender durante el desarrollo fetal y alcanzar el mediastino; en algunos casos las glándulas paratiroides quedan incluidas en el timo. El conocimiento de estas características anatómicas es importante para los cirujanos, que deben identificar todas las glándulas paratiroides antes de extirpar la que está afectada por algún proceso patológico.

77. ¿Cómo se controla la secreción de hormona paratiroidea?

La secreción de la hormona paratiroidea está controlada por la concentración de calcio libre en la sangre. La concentración sanguínea baja de calcio estimula la liberación de hormona paratiroidea, lo que da lugar a la normalización de la concentración sanguínea de calcio. Los mecanismos necesarios para ello son los siguientes:

- Estimular la liberación de calcio a partir de los huesos.
- Incrementar la absorción de calcio en el intestino.
- Incrementar la reabsorción de calcio en los túbulos renales.
- Aumentar la conversión de vitamina D en su forma 1,25-dihidroxi activa.
- Aumentar la excreción urinaria de fosfato.

78. Además del incremento de la producción de hormona paratiroidea (PTH, parathyroid hormone), ¿cuáles son otras causas importantes de hipercalcemia?

Las causas más importantes de hipercalcemia son:

- El exceso de hormona paratiroidea.
- Exceso de la proteína relacionada con la hormona paratiroidea.
- Tumores.

79. ¿Qué es la proteína relacionada con la PTH?

La proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP, *parathyroid hormone-related protein*) es un polipéptido producido normalmente por las células epiteliales de la piel. Se une a los receptores de la PTH y, por ello, induce los mismos efectos que la PTH sobre la homeostasis del calcio. La PTHrP es la causa de la hipercalcemia en las personas con carcinoma epidermoide, fundamentalmente de origen bronquial. Los tumores malignos que metastatizan en los huesos pueden causar hipercalcemia a causa de la destrucción directa del hueso o a través de un mecanismo indirecto con activación de los osteoclastos por efecto del factor de necrosis tumoral-alfa y de la interleucina-1.

Puntos Clave: Paratiroides ☑

1. El hiperparatiroidismo es mucho más frecuente que el hipoparatiroidismo.
2. Los adenomas paratiroideos son la causa más frecuente de hiperparatiroidismo, que se asocia característicamente a hipercalcemia y a diversos síntomas clínicos que afectan a los sistemas neuromuscular, esquelético, renal y cardiovascular.
3. El hipoparatiroidismo se debe con mayor frecuencia a la extirpación accidental de las glándulas paratiroides durante la cirugía.

80. ¿Cuál es la causa más frecuente de hiperparatiroidismo?

El hiperparatiroidismo está causado con mayor frecuencia por un adenoma paratiroideo, que representa el 80% de estos casos. La hiperplasia paratiroidea primaria representa el 15% y el carcinoma paratiroideo el 5% de los casos. La mayor parte de los adenomas (95%) tiene un carácter esporádico, pero algunos adenomas (5%) aparecen en el contexto de la MEN-1. Alrededor del 10-20% de los adenomas esporádicos se asocia a una mutación del protooncogén adenoma paratiroideo 1 *(parathyroid adenoma 1)*, localizado en el cromosoma 11 en la proximidad del gen regulador de la PTH.

81. ¿Cómo se diferencian morfológicamente los adenomas paratiroideos de la hiperplasia paratiroidea y del carcinoma paratiroideo?

Los adenomas paratiroideos cursan con un aumento de tamaño nodular de una de las glándulas paratiroides, mientras que el tamaño de las tres glándulas restantes sigue siendo normal. En ocasiones se puede observar un ribete de tejido paratiroideo normal y comprimido en uno de los polos del adenoma o del carcinoma. Por el contrario, la hiperplasia paratiroidea da lugar a un aumento de tamaño de las cuatro glándulas paratiroides. Los carcinomas paratiroideos pueden ser indistinguibles de los adenomas paratiroideos y el único signo definitivo de que un tumor es maligno es la presencia de metástasis. El estudio histológico de las paratiroides tiene una utilidad limitada debido a que los adenomas, los carcinomas y los cuadros de hiperplasia paratiroidea están constituidos por células claras u oxífilas relativamente uniformes. Estas células comprimen las células adiposas que existen normalmente en las glándulas paratiroides.

82. ¿Qué alteraciones causa el hiperparatiroidismo?

El hiperparatiroidismo da lugar a alteraciones en varios órganos:

- Erosión y reestructuración ósea. (Los osteoclastos estimulados por la PTH dan lugar a reabsorción de las trabéculas óseas. Al mismo tiempo se observa un incremento de la actividad osteoblástica y de la formación de hueso nuevo. Los huesos son frágiles se fracturan con facilidad y se originan hemorragias, fibrosis y reabsorción osteoclástica del hueso [osteítis fibrosa quística]. En los casos graves los osteoclastos y los fibroblastos forman lesiones de tipo tumoral similares a los tumores de células gigantes del hueso y denominadas tumores pardos del hiperparatiroidismo.)
- Calcificación renal y formación de cálculos.
- Calcificaciones metastásicas en diversas localizaciones.

83. ¿Cuáles son los signos y los síntomas del hiperparatiroidismo?

Los hallazgos analíticos son diagnósticos y consisten en incremento de la concentración sérica de calcio ionizado, disminución de la concentración de fósforo y elevación de la hormona paratiroidea. Los síntomas clínicos se deben en parte a las alteraciones que se producen en los huesos y los riñones, y también a las modificaciones funcionales en el tracto gastrointestinal (estreñimiento, náuseas, úlcera péptica y pancreatitis) y a los trastornos neuromusculares (debilidad muscular, depresión, letargo e incluso convulsiones). Estas manifestaciones del hiperparatiroidismo quedan recogidas en el aforismo «huesos dolorosos, cálculos renales, crujidos abdominales y gemidos mentales» *(painful bones, renal stones, abdominal groans, and mental moans)*. Véase la figura 18-5.

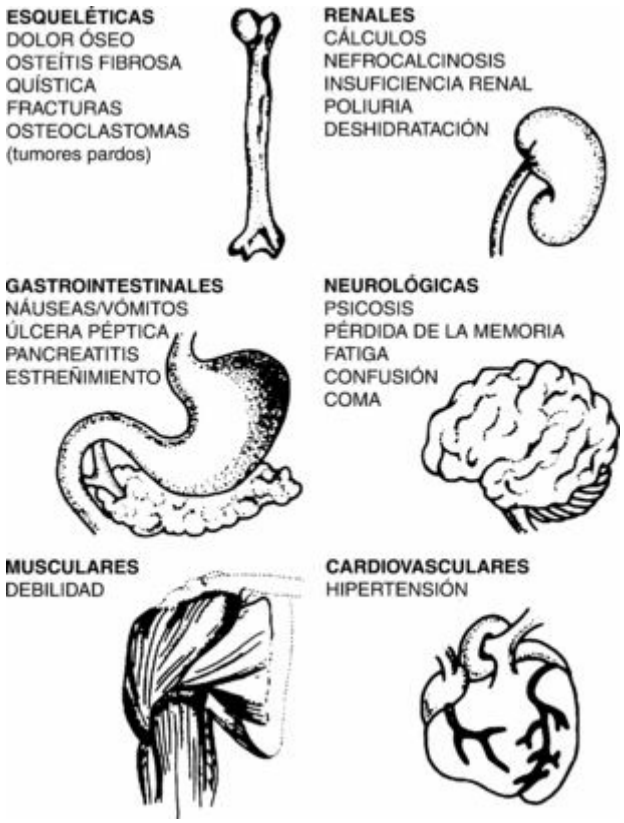


Figura 18-5. Manifestaciones clínicas de la hipercalcemia primaria.
(De James EC, Corry RJ, Perry JF, Jr: *Principles of Basic Surgical Practice.* Filadelfia, Hanley & Belfus, 1987.)

84. ¿Cuál es la causa más frecuente del hiperparatiroidismo secundario?

La insuficiencia renal crónica. La nefropatía terminal altera la excreción de fosfato con aparición de hiperfosfatemia que reduce la concentración sérica de calcio. Las concentraciones bajas de calcio en el suero estimulan la liberación de PTH y la aparición de hiperplasia paratiroidea, que se desarrolla con el paso del tiempo. El exceso de PTH da lugar a lesiones óseas (osteodistrofia renal) similares a las que aparecen en el hiperparatiroidismo primario, aunque menos graves. Los hallazgos analíticos consisten en un incremento de las concentraciones de PTH, calcio y fosfato.

85. ¿Qué es el hiperparatiroidismo terciario?

El hiperparatiroidismo secundario de la insuficiencia renal crónica suele desaparecer tras el trasplante renal o la aplicación de una diálisis renal efectiva. Si las glándulas paratiroides estimuladas se mantienen activas incluso después de la corrección de las consecuencias metabólicas de la nefropatía (lo que se denomina hiperparatiroidismo terciario), la única forma de eliminarlo es la paratiroidectomía.

86. ¿Cuáles son las causas más frecuentes de hipoparatiroidismo?

El hipoparatiroidismo es un trastorno infrecuente que se debe generalmente a una paratiroidectomía accidental durante la cirugía sobre el cuello en pacientes con cáncer tiroideo o algún otro tipo de cáncer. Algunos pacientes en los que se realiza el tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo primario desarrollan hipoparatiroidismo.

La aplasia paratiroidea congénita del síndrome de DiGeorge, las mutaciones en el gen del receptor con sensibilidad al calcio *(PCAR1)* y la destrucción de las paratiroides en el síndrome de la insuficiencia endocrina glandular autoinmunitaria y familiar son causas infrecuentes de hipoparatiroidismo.

87. ¿Cuáles son las características clínicas del hipoparatiroidismo?

Los hallazgos analíticos diagnósticos son la disminución de la concentración sérica de calcio, el incremento del fosfato y la reducción de la concentración de PTH. La hipocalcemia da lugar a irritabilidad neuromuscular e hiperreflexia, que se pueden demostrar a través de la inducción de los signos de Chvostek o Trousseau. En este cuadro predominan los síntomas mentales y neurológicos, tal como depresión, paranoia y signos de hipertensión intracraneal. Aparecen cataratas a consecuencia de la calcificación del cristalino. Son frecuentes las alteraciones de la conducción cardíaca.

88. ¿Cómo se trata el hipoparatiroidismo?

Todas las formas de hipoparatiroidismo responden adecuadamente a la administración de suplementos nutricionales de calcio y vitamina D.

Glándulas Suprarrenales

89. ¿Cuáles son las tres zonas de la corteza suprarrenal?

La corteza suprarrenal está constituida por la zona glomerulosa en la que se produce la aldosterona, la zona fasciculada, que representa el 75% de la corteza suprarrenal total y que produce los glucocorticoides, y la zona reticular que forma una estrecha banda yuxtamedular de células y que elabora esteroides sexuales.

90. ¿Cuáles son los tres síndromes endocrinos principales causados por la hiperfunción de la corteza suprarrenal?

Los principales síndromes de hiperfunción de la corteza suprarrenal son los siguientes:

- Hipercortisolismo (síndrome de Cushing).
- Hiperaldosteronismo (síndrome de Conn).
- Síndrome adrenogenital.

91. ¿Cuál es la causa más frecuente del síndrome de Cushing?

La administración exógena de esteroides en el tratamiento de las enfermedades autoinmunitarias (p. ej., la artritis reumatoide) y las enfermedades renales (p. ej., el síndrome nefrótico) constituyen la causa más frecuente de hipercortisolismo. Otras causas menos habituales son las siguientes:

- Tumores hipofisarios secretores de ACTH (enfermedad de Cushing).
- Síndromes paraneoplásicos causados por tumores secretores de ACTH (p. ej., el cáncer pulmonar).
- Lesiones de la corteza suprarrenal (adenoma, carcinoma o hiperplasia medular).

Una regla mnemotécnica para recordar las causas del síndrome de Cushing es *ACTH*:

Enfermedad suprarrenal *(**A**drenal disease)* (adenomas, carcinoma e hiperplasia).

Enfermedad de Cushing *(**C**ushing's disease)* (tumor hipofisario secretor de ACTH).

Tumor secretor de ACTH *(**T**umor secreting ACTH)* (generalmente, un carcinoma microcítico pulmonar).

Tratamiento hormonal *(**H**ormonal therapy)* (con corticoides).

92. ¿Cuáles son los hallazgos analíticos en el síndrome de Cushing?

El síndrome de Cushing secundario a lesiones suprarrenales se caracteriza por un incremento de la concentración sérica de cortisol y por la disminución de la concentración de ACTH. En la enfermedad de Cushing secundaria a tumores hipofisarios están elevados los niveles sanguíneos de cortisol y de ACTH. La secreción de ACTH por parte de la hipófisis o de un tumor pulmonar no responde a la inhibición con dexametasona. El exceso de cortisol se acompaña de un incremento en la excreción de 17-hidroxicorticoides en la orina. El hipercortisolismo se asocia a una pérdida de la secreción cíclica diurna normal de cortisol.

93. ¿Cuáles son los hallazgos anatomopatológicos en las glándulas suprarrenales de los pacientes que muestran signos de hipercortisolismo?

Las alteraciones morfológicas en la suprarrenal dependen de la causa del hipercortisolismo. La administración exógena de corticoides causa atrofia de la corteza suprarrenal. La hiperplasia bilateral difusa es característica de la estimulación por ACTH de origen hipofisario o ectópico, y también se observa en las dos terceras partes de los casos de hipercortisolismo suprarrenal primario. Los adenomas y los carcinomas son tumores de coloración amarillenta que crecen y sustituyen la suprarrenal normal. Los tumores benignos tienen características histológicas similares a las de los tumores malignos. Los carcinomas son generalmente más grandes, muestran un crecimiento infiltrativo y tienden a metastatizar.

Puntos Clave: Glándulas Suprarrenales ☑

1. Las enfermedades suprarrenales se deben a la hiperfunción de toda la glándula suprarrenal o bien de alguna de sus partes específicas: zonas glomerulosa, fasciculada y reticular de la corteza, y médula suprarrenal.
2. Los cuadros de hiperfunción o hipofunción de la corteza suprarrenal pueden ser consecuencia de enfermedades hipofisarias o de trastornos suprarrenales endógenos.
3. Los tumores suprarrenales suelen producir hormonas y dar lugar a síndromes clínicos distintivos.
4. La insuficiencia de la corteza suprarrenal se debe con mayor frecuencia a la destrucción autoinmunitaria de las glándulas suprarrenales.

94. ¿Cuáles son las características clínicas del síndrome de Cushing?

El exceso de corticoides da lugar a alteraciones metabólicas complejas como diabetes, redistribución del tejido adiposo («cara de luna llena», «joroba de búfalo», etc.), atrofia de la piel y de los huesos, trastornos neuropsiquiátricos e irregularidades menstruales.

Los síntomas y los signos de la enfermedad de Cushing se pueden recordar con la regla mnemotécnica *BUFFALO HUMP* (joroba de búfalo):

Joroba de búfalo *(Buffalo hump)*.

Alteraciones del comportamiento *(Unusual behavior)* (depresión, cambios de la personalidad y facilidad para la fatiga).

Alteraciones faciales *(Facial features)* («cara de luna llena», hirsutismo en las mujeres).

Acumulación de tejido adiposo *(Fat accumulation)* (obesidad).

Incremento de la ACTH y del cortisol en la sangre *(ACTH [and cortisol] in blood);* alteraciones en las pruebas de evaluación de la ACTH y de la prueba con dexametasona.

Pérdida de la masa muscular *(Loss of muscle mass)* (piernas y brazos adelgazados; pared del abdomen flácida por debilidad de sus músculos).

Distensión cutánea excesiva *(Overextended skin)* (estrías con facilidad para la aparición de hematomas por debilidad de los vasos sanguíneos).

Hipertensión *(Hypertension)*.

Aumento del cortisol y de los 17-hidroxicorticoides en la orina *(Urinary cortisol)*.

Irregularidades menstruales *(Menstrual irregularities)*.

Pérdida de masa ósea de los huesos *(Porosity of bones)* (osteoporosis).

Véase la figura 18-6.

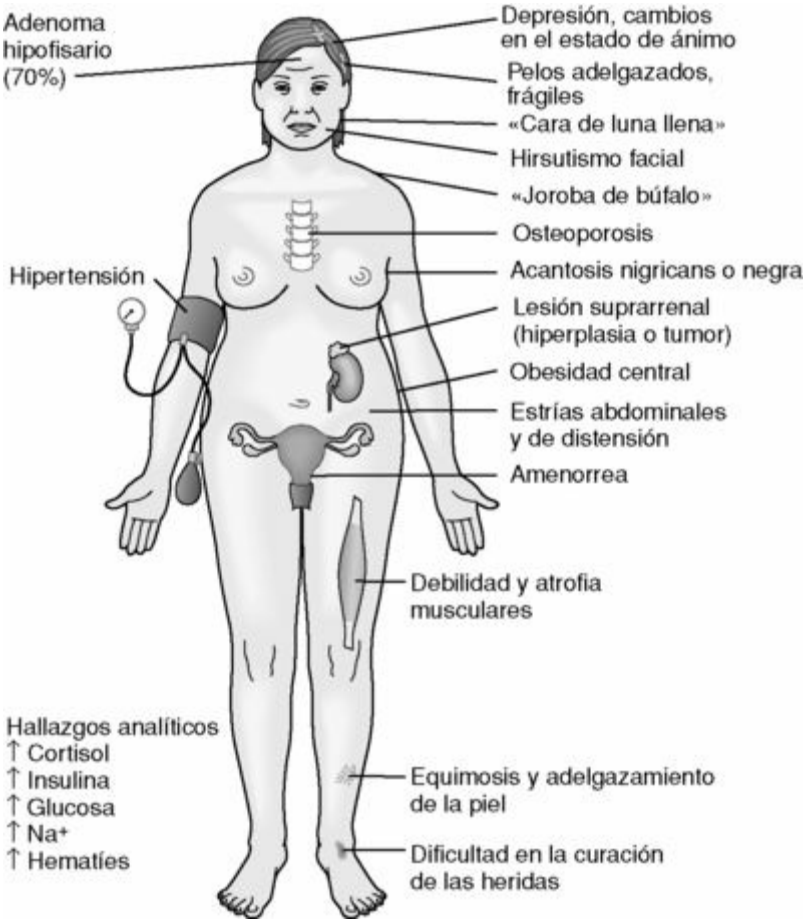


Figura 18-6. Manifestaciones clínicas del síndrome de Cushing.
(De Damjanov I: *Pathophysiology,* Elsevier, Filadelfia, 2008, pág. 391.) ↑, aumentado.

95. ¿Cuáles son las causas del hiperaldosteronismo?

El hiperaldosteronismo se puede clasificar como primario y secundario. El hiperaldosteronismo primario se debe a tumores que se originan en la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal. El hiperaldosteronismo secundario es consecuencia de la estimulación de la corteza suprarrenal por el sistema renina-angiotensina. Los trastornos asociados con mayor frecuencia a hiperaldosteronismo secundario son:

- Insuficiencia cardíaca congestiva.
- Aterosclerosis aórtica y arteriolonefroesclerosis con hipoperfusión de los riñones.
- Nefropatía crónica.
- Embarazo.
- Cirrosis hepática por hipoalbuminemia y disminución del volumen plasmático efectivo.

96. Describa las manifestaciones clínicas del hiperaldosteronismo primario.

El hiperaldosteronismo primario causado por un adenoma de la corteza suprarrenal (80%) o por una hiperplasia primaria de la corteza suprarrenal (15%) también se denomina síndrome de Conn. Sus características clínicas son las siguientes:

- Es más frecuente en las mujeres que en los varones (2:1).
- Hipertensión.
- Debilidad, parestesias e incluso tetania.
- Hipopotasemia con hipernatremia y alcalosis metabólica.
- Poliuria; la orina tiene una densidad fija baja y no responde a la vasopresina.
- Las concentraciones séricas de renina son característicamente bajas.

97. Defina el síndrome adrenogenital.

El síndrome adrenogenital se debe a la producción anómala de andrógenos suprarrenales. Es característico que se asocie a exceso o deficiencia de andrógenos. Puede ser congénito (relacionado típicamente con la deficiencia genética de un enzima de la vía metabólica de los esteroides) o adquirido (específicamente relacionado con tumores suprarrenales).

98. ¿Cuáles son los síntomas del síndrome adrenogenital?

Los síntomas del síndrome adrenogenital dependen del tipo de alteración subyacente, del sexo del paciente y de si el paciente es un lactante o un adulto.

La hiperplasia suprarrenal congénita en los recién nacidos de sexo femenino cursa generalmente con virilización de los genitales externos, es decir, con hipertrofia del clítoris, fusión de los labios vulvares y signos generales de seudohermafroditismo. En las mujeres que ya han iniciado la pubertad la virilización suele ser debida a tumores y cursa con alteraciones de la menstruación, hirsutismo, tono grave de la voz y calvicie.

99. ¿Cuál es la forma más frecuente de la hiperplasia suprarrenal congénita?

La forma más frecuente de la hiperplasia congénita de la corteza suprarrenal es la secundaria a deficiencia de 21-hidroxilasa. Este defecto genético, que se trasmite de manera autosómica recesiva, se observa en 1:12.000 recién nacidos y representa más del 90% de todos los casos de hiperplasia suprarrenal congénita. La deficiencia de 21-hidroxilasa da lugar a un incremento en la producción de progesterona, 17-OH-progesterona y dehidroepiandrosterona (DHEA), así como también a la disminución de la producción de cortisol y aldosterona. La DHEA induce virilización de los genitales femeninos en estos recién nacidos y la falta de aldosterona causa disminución del sodio plasmático y retención del potasio. El tratamiento consiste en la administración de glucocorticoides y, si fuera necesario, de aldosterona. La virilización grave puede requerir la reconstrucción quirúrgica de los genitales externos.

100. ¿Cuáles son las causas de la insuficiencia suprarrenal primaria en el adulto?

La insuficiencia suprarrenal se puede clasificar como primaria y secundaria. La insuficiencia suprarrenal primaria es consecuencia de la destrucción de las glándulas suprarrenales, mientras que la insuficiencia suprarrenal secundaria se debe a una deficiencia de ACTH y es el resultado de un hipopituitarismo.

Las causas más importantes de la insuficiencia suprarrenal primaria en el adulto son las siguientes:

- Adrenalitis autoinmunitaria (la enfermedad que sufría el presidente John F. Kennedy, el 70%).
- Infecciones:
  - Virus de la inmunodeficiencia humana.
  - Tuberculosis (infrecuente en los países occidentales).
  - Histoplasmosis y enfermedades causadas por la diseminación de otros hongos.
- Hemorragia (síndrome de Waterhouse-Friderichsen en la meningococemia).
- Tumores metastásicos (p. ej., carcinomas de mama y carcinoma bronquial).
- Amiloidosis.
- Sarcoidosis.

101. ¿Cuál es la causa más frecuente de la insuficiencia suprarrenal aguda?

La causa más frecuente de la insuficiencia suprarrenal aguda es la interrupción súbita de la administración de esteroides en los pacientes que reciben estos medicamentos por sufrir enfermedades reumáticas u otras enfermedades crónicas. El síndrome de Waterhouse-Friderichsen con hemorragia suprarrenal bilateral o traumatismo en los pacientes que presentan una insuficiencia suprarrenal subclínica también puede inducir una crisis suprarrenal aguda.

La crisis suprarrenal se caracteriza clínicamente por colapso vascular completo, insuficiencia renal aguda y dolor intenso en el abdomen, la espalda y las piernas.

102. ¿Cuáles son los síntomas de la enfermedad de Addison?

La enfermedad de Addison, o insuficiencia corticosuprarrenal crónica, es una enfermedad infrecuente (incidencia de 4:100.000). Sin embargo, es una urgencia que exige el inicio del tratamiento lo antes posible tras el diagnóstico. Los síntomas y signos de la enfermedad de Addison están relacionados principalmente con la deshidratación y la pérdida de sodio. Son los siguientes:

- Debilidad y fatiga.
- Deshidratación (observación de la piel, las mucosas orales y los ojos) y fiebre.
- Hipertensión y taquicardia.
- Náuseas, vómitos, diarrea y cólicos abdominales.
- Hiperpigmentación de la piel (por aumento de la secreción de ACTH).

103. ¿Cuáles son los hallazgos analíticos en la enfermedad de Addison?

La deficiencia de hormonas esteroides da lugar a alteraciones en el mantenimiento de los minerales y el agua, trastornos en el metabolismo de la glucosa y modificaciones del pH. Los hallazgos principales son los siguientes:

- Hiponatremia (<130 mEq/l).
- Hiperpotasemia (>5 mEq/l).
- Cociente Na:K <20:1.
- Hipoglucemia (<50 mg/dl).
- Acidosis metabólica con disminución del bicarbonato (<28 mEq/l).
- Hiperazoemia.
- Aumento de la ACTH en la enfermedad de Addison primaria y disminución en la secundaria.
- Disminución del cortisol en la sangre y de los cetosteroides en la orina.

104. ¿Qué diferencias existen entre los adenomas y los carcinomas de la corteza suprarrenal?

Véase la tabla 18-1.

TABLA 18-1 Diferencias Principales Entre El Adenoma Y El Carcinoma De La Corteza Suprarrenal

	Adenoma	**Carcinoma**
Tamaño	Pequeño (1-3 cm), puede ser múltiple	Grande (>10 cm)
Configuración	Nódulo bien circunscrito	Masa irregular e infiltrante
Color	Amarillento o marrón, uniforme	Coloración variada (amarillenta, blanquecina, marrón o rojiza)
Actividad hormonal	Sí o no	Sí o no

105. ¿Cuál es la función de la médula suprarrenal?

La médula suprarrenal está constituida por células que segregan adrenalina y noradrenalina. La adrenalina es la principal catecolamina producida por la médula suprarrenal, a diferencia de los ganglios simpáticos que producen predominantemente noradrenalina.

La médula suprarrenal forma parte del sistema simpático y es importante para la regulación de la presión arterial. Las catecolaminas liberadas por la médula suprarrenal también inducen efectos metabólicos. Los efectos clínicos más importantes de las catecolaminas son los siguientes:

- Incrementan la presión arterial, el flujo sanguíneo en el músculo esquelético, la contractilidad del músculo esquelético, la frecuencia cardíaca, la glucemia y la lipólisis.
- Disminuyen el flujo sanguíneo en los distintos órganos, la contractilidad gastrointestinal y el volumen de orina.

106. Indique cuáles son los tumores más importantes de la médula suprarrenal.

- Feocromocitoma.
- Neuroblastoma (en los niños).
- Ganglioneuroma.

107. ¿Qué es el feocromocitoma?

El feocromocitoma es un tumor de la médula suprarrenal. Afecta fundamentalmente a las personas adultas, aunque también se puede observar en los niños. Dado que la mayor parte de los feocromocitomas segregan catecolaminas, estos tumores se suelen asociar a hipertensión arterial. La hipertensión es característicamente paroxística (es decir, se inicia con un incremento súbito de la presión arterial) y no responde al tratamiento antihipertensivo convencional. Se asocia típicamente a un aumento en la excreción urinaria de metanefrinas y de ácido vanilmandélico.

108. ¿Cuál es la regla de los cinco «90%» en el feocromocitoma?

▪ El 90% de los tumores se originan en la glándula suprarrenal y el 10% restante en los paraganglios extrasuprarrenales.

▪ El 90% de los tumores es funcionante y causa hipertensión, y el 10% restante no es funcionante.

▪ El 90% de los tumores son benignos y el 10% restante malignos.

▪ El 90% de los tumores son unilaterales y solitarios, y el 10% restante bilaterales o múltiples.

▪ El 90% de los tumores son esporádicos y el 10% restante aparecen en el contexto de la adenomatosis endocrina múltiple tipos 2A y 2B.

109. ¿Qué es el neuroblastoma suprarrenal?

▪ El neuroblastoma suprarrenal es un tumor maligno constituido por precursores primitivos de las neuronas que proceden de la cresta neural.

▪ La mayor parte de los neuroblastomas (>80%) se diagnostica en niños menores de 5 años.

▪ La mayor parte de estos tumores se localiza en las glándulas suprarrenales.

▪ Histológicamente se pueden observar tumores idénticos originados en los paraganglios del abdomen, el tórax y el tejido cerebral.

▪ Las metástasis hematógenas aparecen en las fases iniciales y afectan con frecuencia al esqueleto, el hígado y otros órganos.

▪ La mayor parte de los neuroblastomas responde bien a la quimioterapia, pero el pronóstico depende del estadio (es decir, la extensión de las metástasis): los tumores en estadios I y II se acompañan de una supervivencia a los 5 años superior al 90%, mientras que la supervivencia a los 5 años en el caso de los tumores en estadios III y IV es inferior al 30%.

110. ¿Cuál es la diferencia entre el neuroblastoma, el ganglioneuroblastoma y el ganglioneurocitoma?

El neuroblastoma está constituido por neuroblastos indiferenciados que pueden presentar focalmente algunos signos de diferenciación abortiva hacia neuronas. Si esta diferenciación llega a manifestarse plenamente y el tumor contiene tanto neuroblastos indiferenciados como células ganglionares, se denomina ganglioneuroblastoma. Estos tumores siguen siendo malignos debido a que el componente de neuroblastos indiferenciados puede metastatizar y causar el fallecimiento del paciente. Cuando el tumor está constituido completamente por células ganglionares diferenciadas y axones maduros, se denomina ganglioneurocitoma. Estos tumores no contienen neuroblastos malignos y, por tanto, son benignos.

111. ¿Qué son los síndromes de neoplasia endocrina múltiple?

Este término incluye tres síndromes familiares que se transmiten de manera autosómica dominante: MEN-1, MEN-2A y MEN-2B.

La MEN-1 está relacionada con una deleción de un gen supresor tumoral localizado en el cromosoma 11 y cursa con:

- Hipoplasia o adenoma paratiroideo (95%).
- Neoplasia o hiperplasia de las células de los islotes (80%); lo más frecuente es un gastrinoma que causa un síndrome de Zollinger-Ellison (úlceras pépticas).
- Adenoma hipofisario (60%).

Otros tumores, como los adenomas de la corteza suprarrenal y los adenomas tiroideos, son menos frecuentes. La MEN-2A está relacionada con una mutación del dominio RET de la tirosina cinasa y cursa con:

- Carcinoma medular tiroideo (99%).
- Feocromocitoma (50%).
- Adenoma o hiperplasia paratiroidea (20%).

La MEN-2B está relacionada con una mutación en el dominio RET de la tirosina cinasa que, sin embargo, es diferente de la que se observa en la MEN-2A. Cursa con las mismas alteraciones que la MEN-2A, pero los pacientes muestran también numerosos neuromas mucocutáneos (p. ej., en la lengua, los párpados y el intestino).

Páginas En Internet

1. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db5PubMed
2. http://www-medlib.med.utah.edu/WebPath/webpath.html#MENU
3. http://www.thyroidmanager.org/
4. http://www.mic.ki.se/Diseases/C19.html
5. http://www.endocrineweb.com/

Bibliografía

1. Boscaro, M.; Barzon, L.; Fallo, F.; Sonino, N., Cushing syndrome, *Lancet* **357** (2001) 783–791.
2. Dayan, C.M., Interpretation of thyroid function tests, *Lancet* **357** (2001) 619–624.
3. Findling, J.W.; Raff, H., Cushing's syndrome: important issues in diagnosis and management, *J Clin Endocrinol Metab* **91** (2006) 3746–3753.
4. Grinspoon, S.K.; Biller, B.M., Laboratory assessment of adrenal insufficiency, *J Clin Endocrinol Metab* **79** (1994) 923–931.

5. Klein, I.; Ojamaa, K., Thyroid hormone and the cardiovascular system, *N Engl J Med* **344** (2001) 501–509.
6. Krempl, G.A.; Medina, J.E., Current issues in hyperparathyroidism, *Otolaryngol Clin North Am* **36** (2003) 207–215.
7. Nygaard, B., Hyperthyroidism, *Am Fam Physician* **76** (2007) 1014–1016.
8. Sosa, J.A.; Udelsman, R., New directions in the treatment of patients with primary hyperparathyroidism, *Curr Probl Surg* **40** (2003) 812–849.
9. Weetman, A.P., Graves' disease, *N Engl J Med* **343** (2000) 1236–1248.

Capítulo 19. La Piel

Ivan Damjanov, MD, PhD

1. ¿Cuáles son las tres capas principales de la piel?

▪ Epidermis, constituida por cuatro o cinco capas de epitelio escamoso.

▪ Dermis, constituida por tejido conjuntivo. (Su parte superior se introduce entre las crestas de la epidermis y se denomina dermis papilar, mientras que la parte inferior se denomina dermis reticular; en algunas partes del cuerpo, la dermis contiene también folículos pilosos y glándulas sudoríparas y sebáceas. La dermis posee también vasos sanguíneos y nervios.)

▪ Tejido subcutáneo, constituido por tejidos adiposo y conjuntivo, y con funciones de soporte de las capas superiores de la piel y de unión de las mismas a los músculos y huesos subyacentes.

2. ¿Cuáles son las características más importantes de las lesiones cutáneas?

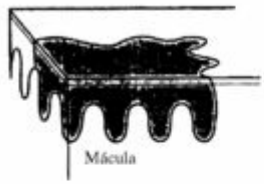
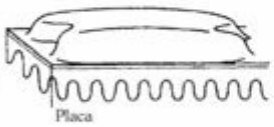
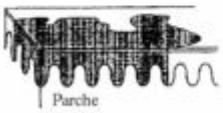
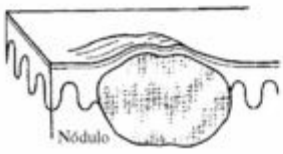
La dermatología es una especialidad clínica de carácter visual que persigue la descripción macro y microscópica precisa de las lesiones cutáneas. Así, es importante prestar atención a las características básicas de cada lesión, que son las siguientes:

- Tamaño.
- Color.
- Localización y distribución.
- Consistencia.
- Forma.
- Características superficiales.

3. ¿Cómo se clasifican las lesiones cutáneas?

En la práctica clínica es habitual clasificar las lesiones cutáneas como primarias y secundarias. Las lesiones cutáneas primarias son máculas, pápulas, parches, placas, nódulos, quistes, habones, vesículas, ampollas y pústulas. Las lesiones cutáneas secundarias están relacionadas con la progresión de la enfermedad, pero también pueden ser debidas al rascado, los traumatismos y el tratamiento. Las lesiones de este grupo son costras, erosiones, úlceras, fisuras, excoriaciones, cicatrices y escamas (Figura 19-1. and Figura 19-2.).

Lesiones cutáneas primarias

LESIÓN PRIMARIA	DEFINICIÓN	MORFOLOGÍA	EJEMPLOS
Mácula	Lesión cutánea plana y circunscrita que presenta una alteración de la coloración y que carece de elevación o depresión en su superficie		Máculas «café con leche» Vitíligo Lunares Nevo de la unión Tatuajes
Pápula	Lesión sólida y elevada con un diámetro <0,5 cm		Acrocordón (fibroma blando) Carcinoma basocelular Molusco contagioso Nevo intradérmico Líquen plano
Placa	«Confluencia de pápulas» (>0,5 cm de diámetro) elevada y sólida, sin un componente profundo		Enfermedad de Bowen Micosis fungoides Psoriasis Eczema Tiña del cuerpo
Parche	Lesión cutánea plana y circunscrita que presenta una alteración de la coloración; una mácula muy grande		Hemangioma capilar congénito Vitíligo
Nódulo	Lesión sólida y elevada >0,5 cm de diámetro; una pápula grande y profunda		Nódulo reumatoide Xantoma tendinoso Eritema nudoso Lipoma Carcinoma metastásico

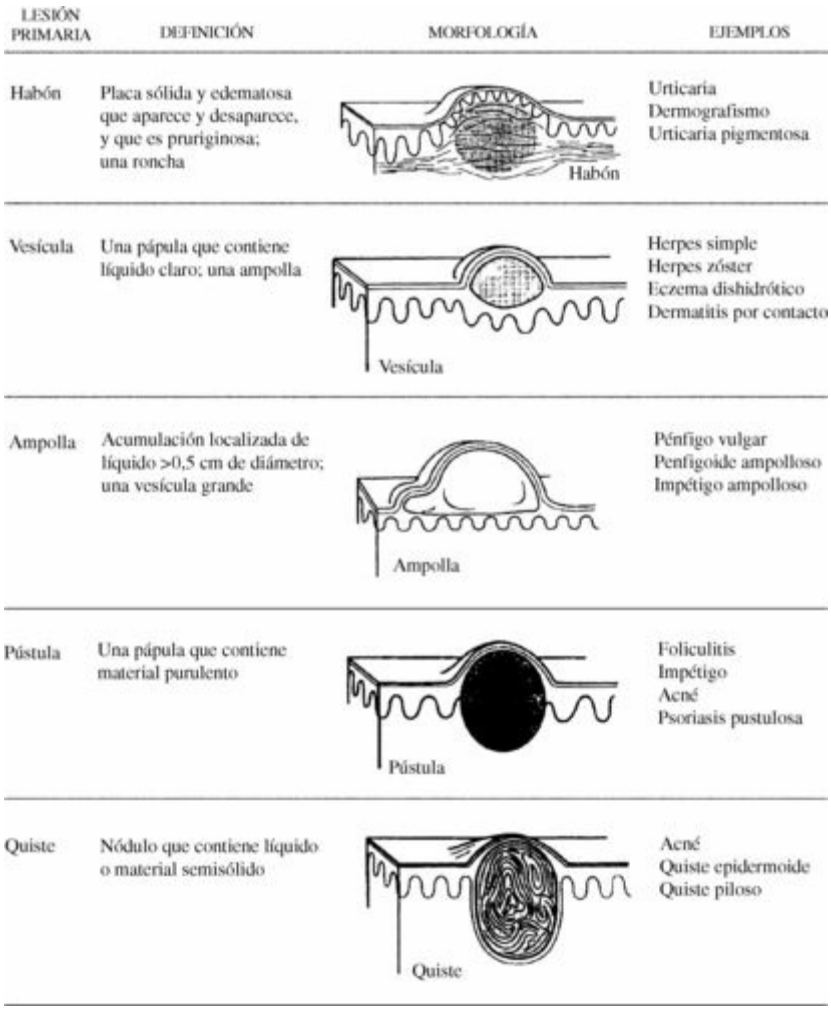


Figura 19-1. Lesiones cutáneas primarias.
(De Fitzpatrick JE, Aeling JL: Dermatology Secrets. Filadelfia, Hanley & Belfus, 1996, págs. 9-10.).

Lesiones cutáneas secundarias

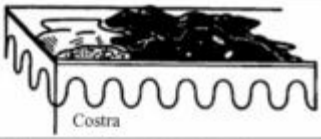
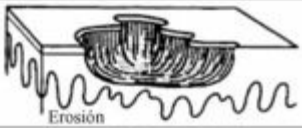
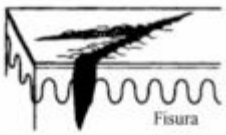
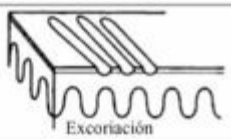
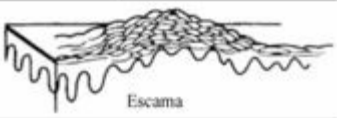
LESIÓN SECUNDARIA	DEFINICIÓN	MORFOLOGÍA
Costra	Una acumulación de restos celulares, suero desecado y sangre; una escara La lesión precedente primaria suele ser una vesícula, una ampolla o una pústula	
Erosión	Una pérdida focal y parcial de la epidermis; cura sin cicatrización	
Úlcera	Una pérdida focal de todo el grosor de la epidermis y la dermis; cura con cicatrización	
Fisura	Pérdida vertical de la epidermis y la dermis con paredes perfectamente definidas; una grieta en la piel	
Excoriación	Una erosión lineal inducida por el rascado	
Cicatriz	Una acumulación de tejido conjuntivo nuevo; puede ser hipertrófica o atrófica La aparición de cicatriz implica una lesión dermoepidérmica	
Escama	Engrosamiento del estrato córneo secundario a la proliferación excesiva de los queratinocitos o al incremento de su cohesión	

Figura 19-2. Lesiones cutáneas secundarias.
(De Fitzpatrick JE, Aeling JL: *Dermatology Secrets*. Filadelfia, Hanley & Belfus, 1996, págs. 10-11.)

4. ¿Qué diferencia hay entre una mácula y una pápula?

Las máculas son lesiones planas que aparecen como un cambio de color de la piel, mientras que las pápulas están ligeramente elevadas. Por ejemplo, una efélide (peca o lunar) es una mácula, mientras que un nevo congénito (nevo intradérmico) es una pápula. Algunos exantemas infantiles, como el del sarampión, evolucionan en forma de una erupción maculopapular diseminada, es decir, constituida por máculas rojizas planas y por pápulas que están ligeramente elevadas. Las máculas de tamaño muy grande se denominan placas.

5. ¿Qué diferencia hay entre una pápula y un nódulo?

Las pápulas son lesiones cutáneas pequeñas, sólidas y ligeramente elevadas que miden menos de 0,5 cm. En la práctica, esto quiere decir que pueden quedar cubiertas por el extremo romo de un lápiz. Los nódulos se localizan profundamente y tienen un tamaño mayor, con un diámetro superior a 0,5 cm. La mayor parte de los tumores cutáneos evoluciona en forma de nódulos, pero obviamente algunos pueden ser diagnosticados en las fases iniciales de su desarrollo cuando su diámetro es aún inferior a 0,5 cm. (Continúa en pág. 390)

6. ¿Qué diferencia hay entre una placa y una pápula?

De la misma forma que las pápulas, las placas son lesiones cutáneas ligeramente elevadas y tienen un diámetro superior a 0,5 cm. Las placas se deben con frecuencias a la confluencia de pápulas múltiples. A diferencia de los nódulos, las placas muestran un aspecto relativamente aplanado y no presentan un componente dérmico profundo. Las placas son típicas del eczema, una lesión cutánea frecuente que puede ser debida a numerosos mecanismos.

7. ¿Qué diferencia hay entre un habón, una pápula, una placa y un nódulo?

Los habones son lesiones cutáneas blandas, elevadas y solitarias o agrupadas. Su tamaño es mayor que el de las pápulas y también son más elevados que las placas. A diferencia de los nódulos, que son duros y evolucionan a lo largo de un período prolongado de tiempo, los habones son blandos, edematosos y de evolución rápida. Los habones cursan a menudo con prurito y son lesiones rojizas o pálidas, y suelen desaparecer espontáneamente y sin consecuencias. Los habones se deben característicamente a cuadros de alergia. La causa subyacente de los habones en los cuadros de dermografismo es el edema dérmico secundario a la liberación de histamina por parte de las células cebadas.

8. ¿Qué diferencia hay entre una vesícula y una ampolla?

Las vesículas son lesiones cutáneas ligeramente elevadas que están rellenas de líquido. Las vesículas agrupadas son características de la infección por el virus herpes simple. Las vesículas de tamaño mayor y cuyo diámetro es superior a 0,5 cm se denominan ampollas.

9. ¿Qué diferencia hay entre una vesícula y una pústula?

Las vesículas están rellenas de líquido seroso, mientras que las pústulas contienen pus. La infección de las vesículas hace que se transformen en pústulas.

10. ¿Qué diferencia hay entre un quiste y una ampolla?

Los quistes son cavidades revestidas por epitelio, se deben a invaginaciones del epitelio de superficie o a obstrucción de los conductos excretores de los apéndices cutáneos y pueden contener líquido, de manera que presentan algunas características similares a las de las ampollas. Sin embargo, las ampollas no muestran un epitelio de revestimiento bien definido y se desarrollan característicamente de manera rápida, mientras que los quistes lo hacen a lo largo de un período prolongado de tiempo. Los quistes por inclusión epidérmica rellenos de epitelio descamado y de queratina pueden ser similares a nódulos.

11. ¿Qué es una costra?

La costra, también denominada escara, es el material que se observa característicamente en la superficie de las áreas de rascado o de las heridas. Consiste en plasma coagulado, restos celulares y hematíes extravasados.

12. ¿Qué diferencia hay entre erosión y úlcera?

Las erosiones son defectos superficiales de la epidermis por encima de la membrana basal dermoepidérmica. Las úlceras son defectos profundos que afectan tanto a la epidermis como a la dermis. Las erosiones curan sin cicatrización, mientras que la curación de las úlceras conlleva la formación de tejido de granulación y de tejido cicatrizal. Las erosiones lineales causadas por el rascado se denominan excoriaciones.

Clasificación De Las Enfermedades Cutáneas

13. ¿Cómo se clasifican etiológicamente las enfermedades cutáneas?

Las enfermedades cutáneas se pueden clasificar según su causa en varias categorías:

- Congénitas (p. ej., ictiosis congénita y nevos congénitos).
- Enfermedades causadas por irritantes químicos o físicos (p. ej., quemaduras, congelación, exposición a materiales cáusticos y eczema inducido por polvo).
- Enfermedades infecciosas (p. ej., los exantemas víricos infantiles, la rubéola o la varicela, y el impétigo causado por cocos productores de pus).
- Enfermedades inmunológicas (p. ej., hiedra venenosa y dermatitis atópica).
- Enfermedades idiopáticas (p. ej., psoriasis y epidermólisis ampollosa). Se desconoce la etiopatogenia de muchas enfermedades cutáneas crónicas, que se incluyen en esta categoría. Algunas de estas enfermedades tienen un componente hereditario y muestran tendencia a aparecer en familias.
- Enfermedades neoplásicas (p. ej., carcinoma epidermoide y melanoma maligno).

14. ¿Cómo se clasifican las enfermedades cutáneas en función de su duración?

De la misma manera que otras enfermedades, las enfermedades cutáneas se pueden clasificar como agudas y crónicas. Las enfermedades cutáneas agudas pueden curarse, recidivar o evolucionar hacia enfermedades crónicas. Las enfermedades cutáneas crónicas pueden estar precedidas por una fase aguda, pero en muchos casos se inician de manera lenta y poco aparente sin una fase aguda bien definida, y se mantienen sin un final aparente. El mejor ejemplo de una enfermedad crónica de este tipo es la psoriasis, una enfermedad crónica que no tiene un comienzo obvio y que raramente o nunca tiene un final.

15. ¿Cómo se clasifican las enfermedades cutáneas en función de su distribución?

Las enfermedades cutáneas pueden estar localizadas y limitadas a una zona del cuerpo, o bien pueden afectar a toda la superficie corporal. Por ejemplo, la foliculitis bacteriana se puede limitar a la cara, mientras que los exantemas víricos, como el del sarampión, afectan a todo el cuerpo. Muchas enfermedades sistémicas, como el lupus eritematoso sistémico (LES), cursan con manifestaciones cutáneas al tiempo que afectan a muchos órganos internos.

Puntos Clave: Lesiones Cutáneas ☑

1. Muchas lesiones cutáneas macro y microscópicas se deben correlacionar con los datos clínicos o bien deben ser biopsiadas para su estudio microscópico, de manera que sea posible establecer el diagnóstico correcto.
2. Muchos virus, bacterias, hongos y parásitos afectan a la piel, causando lesiones de la epidermis, la dermis o el tejido subcutáneo.
3. Las enfermedades inmunológicas de la piel son las reacciones a los antígenos extraños (tal como ocurre en la hiedra venenosa) y a los autoantígenos (tal como ocurre en el lupus eritematoso sistémico).
4. Muchas enfermedades cutáneas tienen una etiología desconocida, pero la más frecuente de ellas es la psoriasis, que afecta al 1-2% de la población total.
5. Pueden aparecer lesiones cutáneas en el curso de muchas enfermedades metabólicas, hormonales, inmunológicas, circulatorias y neoplásicas.

16. ¿Cómo se clasifican microscópicamente las enfermedades cutáneas?

Los anatomopatólogos pueden clasificar la mayor parte de las enfermedades cutáneas en varias categorías y, después, correlacionan estas categorías con los datos clínicos para establecer un diagnóstico clinicopatológico final. Las categorías generales de las enfermedades cutáneas que se reconocen en las biopsias cutáneas son muy genéricas. Por ejemplo, la dermatitis crónica puede ser debida a mecanismos inmunitarios, infecciones o cuadros de irritación. Por tanto, es frecuente clasificar las enfermedades cutáneas en función de la estructura de la piel a la que afectan. Estas categorías son las siguientes:

- Enfermedades de la epidermis (p. ej., psoriasis, ictiosis y pénfigo vulgar).
- Enfermedades de la barrera dermoepidérmica (p. ej., epidermólisis ampollosa, penfigoide ampolloso, eritema multiforme y lupus eritematoso).
- Enfermedades del lecho vascular superficial y profundo (p. ej., urticaria, vasculitis cutáneas y dermatitis por contacto).
- Alteraciones del tejido conjuntivo dérmico (p. ej., esclerosis sistémica).
- Enfermedades inflamatorias del panículo adiposo (p. ej., eritema nudoso, eritema indurado e infestación por artrópodos).
- Tumores cutáneos.

17. ¿Qué es el eczema?

El término clínico eczema (del término griego que significa «rebosar») es posiblemente el mejor ejemplo de la vaguedad de algunos términos dermatológicos. Cursa con la aparición de pápulas eritematosas, rezumamiento o pápulas que finalmente acaban adquiriendo costras en las fases crónicas. El eczema es un patrón reactivo y puede ser manifestación de:

- Dermatitis atópica.
- Dermatitis alérgica.
- Dermatitis irritativa.
- Reacción medicamentosa.
- Reacción por fotosensibilidad.
- Enfermedades idiopáticas (p. ej., queratosis seborreica).

18. ¿Cuáles son los patógenos cutáneos infecciosos principales?

- Virus, como el virus herpes simple y el virus del papiloma humano.
- Bacterias, como *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus.*
- Hongos, como los dermatofitos (p. ej., género *Trichophyton*).
- Parásitos, como *Sarcoptes scabiei.*

19. ¿Qué enfermedades cutáneas están causadas por los virus herpes?

Los virus herpes (fig. 19-3) causan diversas enfermedades cutáneas:

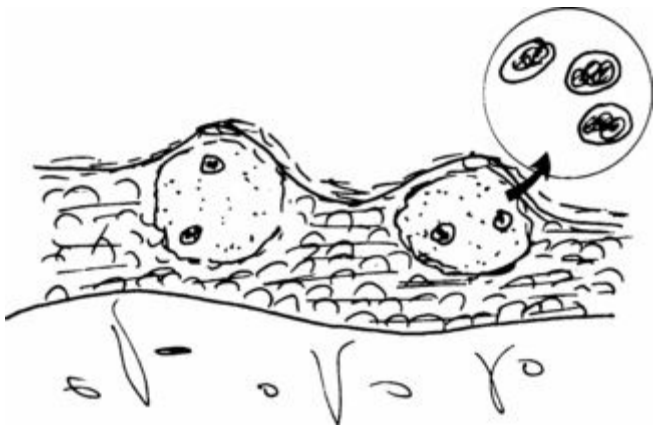


Figura 19-3. Vesículas herpéticas. Las vesículas (ampollas) son intraepidérmicas. Además del líquido, estas vesículas contienen queratinocitos aumentados de tamaño que son característicamente multinucleados y que presentan núcleos «en vidrio esmerilado» repletos de partículas víricas *(detalle)*. Las partículas víricas solamente se pueden visualizar con microscopia electrónica, aunque también se pueden demostrar mediante inmunohistoquímica con anticuerpos frente al virus herpes.

- El virus herpes simple tipo 1 (VHS1) da lugar a vesículas herpéticas en los labios (herpes labial), también denominadas calenturas. Histológicamente, las vesículas contienen líquido y células epiteliales descamadas que contienen a su vez inclusiones víricas intranucleares.
- El virus herpes simple tipo 2 (VHS2) causa la aparición de vesículas genitales (herpes genital).
- El virus varicela zóster es la causa de la varicela en los niños. La reactivación de este mismo virus da lugar al herpes zóster en el adulto.
- El virus herpes simple tipo 8 (VHS8) es la causa del sarcoma de Kaposi en los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

20. ¿Qué enfermedades cutáneas se deben a los virus del papiloma humano?

Los virus del papiloma humano son virus ADN que se clasifican en más de 70 subgrupos. Algunos de estos virus muestran predilección por ciertas localizaciones anatómicas y dan lugar a lesiones cutáneas identificables denominadas verrugas (fig. 19-4).

Figura 19-4. Lesiones causadas por el virus del papiloma humano. **A,** Verruga vulgar. Histológicamente, estas lesiones muestran papilomatosis (formación de papilas que presentan una parte central de tejido conjuntivo bien vascularizado cubierto por epitelio), acantosis (es decir, engrosamiento de la epidermis), engrosamiento de la capa granular e hiperqueratosis en la superficie. **B,** La verruga plantar es plana y muestra hiperqueratosis y acantosis.

- **Verruga vulgar (verruga común):** estas pápulas hiperqueratósicas de superficie rugosa aparecen generalmente en las manos. Pueden ser solitarias o múltiples. Histológicamente, las verrugas muestran papilomatosis (formación de papilas con una zona central de tejido conjuntivo bien vascularizado y cubiertas por epitelio grueso), acantosis (es decir, engrosamiento del epitelio), engrosamientos de la capa granular e hiperqueratosis.
- **Verruga plana:** estas pápulas pequeñas (2-5 mm), de superficie plana, hiperpigmentadas y múltiples aparecen en la cara y las manos de los niños.
- **Verruga plantar:** es una lesión gruesa, hiperqueratósica y a menudo dolorosa que aparece en las plantas de los pies.
- **Condiloma acuminado (verruga anogenital):** estas lesiones exudativas, exuberantes y de configuración en coliflor aparecen en el pene o la vulva.

21. ¿Se malignizan en alguna ocasión las verrugas?

A pesar de que las verrugas contienen viriones del virus del papiloma humano (VPH), no hay evidencia de que los subtipos del VPH que causan verrugas cutáneas sean carcinógenos. Así, las verrugas comunes no se transforman en carcinoma.

22. ¿Qué es el impétigo?

El impétigo es una infección cutánea superficial causada por bacterias grampositivas. *Staphylococcus aureus* es la causa más frecuente. Lo más habitual es que la enfermedad curse con la aparición de pústulas superficiales y que afecte a la cara de los niños pequeños. Histológicamente, el pus se acumula en la parte superior de la epidermis. Las pústulas se rompen con facilidad y curan sin cicatriz.

23. ¿Qué es la foliculitis?

La foliculitis es una infección bacteriana de los folículos pilosos caracterizada por la acumulación de pus alrededor de la base del pelo. La infección se debe con mayor frecuencia a *S. aureus* y afecta a las áreas pilosas de la piel, como las nalgas y los muslos, la zona de la barba y el cuero cabelludo. La supuración que se extiende hacia el tejido blando perifolicular puede dar lugar a la formación de abscesos que se denominan forúnculos. Los forúnculos confluentes dan lugar a masas induradas que tienen una coloración azulada oscura o negra y que, por ello, se llaman en inglés *carbuncles* (el nombre de un compuesto similar al carbón); su denominación en castellano es ántrax. Véase la figura 19-5.

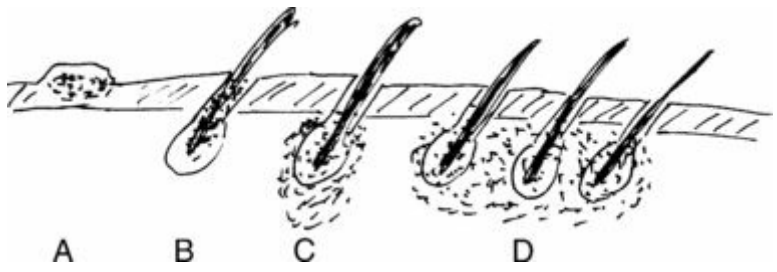


Figura 19-5. Lesiones cutáneas causadas por bacterias purulentas. **A,** El impétigo se caracteriza por la formación de pústulas intraepidérmicas. **B,** La foliculitis es un proceso inflamatorio de los folículos pilosos. El folículo se rellena de pus. **C,** El forúnculo se caracteriza por la extensión de la inflamación hacia el tejido conjuntivo adyacente (es decir, por la formación de un absceso alrededor del folículo piloso). **D,** La lesión del ántrax se forma por la confluencia de varios forúnculos.

24. ¿Qué es el acné?

El acné vulgar es un trastorno de las unidades pilosebáceas de la piel. La enfermedad es multifactorial y conlleva:

- La producción excesiva de sebo por parte de las glándulas sebáceas unidas al folículo piloso. (Los andrógenos estimulan la producción de sebo y, por ello, la enfermedad es más prominente en los varones que en las mujeres.)
- La obstrucción del conducto pilosebáceo por tapones de queratina.
- La distensión del conducto pilosebáceo por el material sebáceo y la queratina.
- La proliferación de bacterias anaerobias, tales como *Propionibacterium acnes*.
- La infección secundaria por bacterias formadoras de pus, que da lugar a foliculitis y a abscesos.

25. ¿Qué es la celulitis?

La celulitis es una infección supurativa que se disemina rápidamente y que afecta a la dermis y a los tejidos blandos. Suele ser debida a *Streptococcus pyogenes*. Este estreptococo beta-hemolítico del grupo A segrega enzimas líticas (estreptocinasa, desoxirribonucleasa e hialuronidasa), que facilitan la diseminación de la infección a través de los tejidos.

26. ¿Qué es la erisipela?

La erisipela es una celulitis superficial que afecta de manera prominente a los ganglios linfáticos y que se debe generalmente a *Streptococcus pyogenes* beta-hemolítico del grupo A. Lo más habitual es que afecte a la cara, los brazos y las piernas. El enrojecimiento y el edema de la zona afectada se acompañan de linfadenitis regional y de síntomas sistémicos, como fiebre elevada y escalofríos.

27. ¿Qué es la hidradenitis supurativa?

La hidradenitis supurativa es una infección de las glándulas apocrinas localizadas en la axila y en la región anogenital; se debe con mayor frecuencia a *Staphylococcus aureus*.

28. ¿Qué son los dermatofitos?

Los dermatofitos son hongos que residen en la capa superficial queratinizada de la piel. Los patógenos humanos más habituales pertenecen a las especies *Trichophyton, Microsporum* y *Epidermophyton*.

Los dermatofitos causan tiña, denominada a menudo dermatofitosis. La tiña crural también se llama tiña inguinal y la tiña del pie se denomina pie de atleta. La tiña del cuero cabelludo es una infección fúngica que afecta con mayor frecuencia a los niños y que puede causar caída del cabello (alopecia). La onicofitosis es una infección de las uñas causada por los hongos de la especies *Trichophyton*.

29. ¿Qué son las infecciones fúngicas profundas?

Las infecciones de las partes profundas de la piel pueden ser debidas a la entrada de hongos invasores a través de la piel lesionada o bien por vía hematógena durante una fungemia. Estas infecciones se deben a *Blastomyces, Coccidioides, Histoplasma, Cryptococcus* y a otros hongos que afectan a los órganos internos.

30. ¿Qué es un micetoma?

Los micetomas son infecciones supurativas crónicas del tejido subcutáneo y de los tejidos blandos de los pies, los brazos o la espalda, caracterizadas por edema intenso y por aparición de fístulas con drenaje de pus. A pesar de su denominación, que implica que estas lesiones se deben a infecciones micóticas, sólo una pequeña parte de los micetomas está causada por hongos. Las causas más frecuentes de los micetomas son las bacterias filamentosas como *Nocardia* y *Actinomyces*.

31. ¿Qué es la sarna?

La sarna está causada por un ácaro, *Sarcoptes scabiei*. El ácaro hembra realiza un surco en el estrato corneal en el que deposita los huevos que incuba durante varios días, causando irritación y prurito. Estos parásitos solamente viven en el ser humano y se transmiten de persona a persona mediante contacto directo y, en tan sólo algunos casos, mediante fómites.

32. ¿Qué es la pediculosis?

La pediculosis es una infestación por piojos que puede afectar al cuero cabelludo, las partes pilosas del cuerpo o la zona genital. Los piojos de la cabeza se observan con mayor frecuencia en los niños en edad escolar. Estos piojos y sus huevos se pueden localizar con facilidad adheridos al pelo. Los piojos de la cabeza afectan característicamente a personas que viven en condiciones de pobreza y de hacinamiento y que no lavan con frecuencia su ropa. Los piojos viven en la ropa y solamente se adhieren a la piel durante períodos cortos de tiempo, para alimentarse. Los piojos del pubis, también denominados ladillas, se transmiten característicamente durante el contacto sexual. Se pueden localizar con facilidad en el pelo del pubis, aunque también se pueden adherir al pelo de la zona axilar, de las pestañas e incluso del cuero cabelludo o del cuerpo.

33. ¿Qué diferencia hay entre las enfermedades alérgicas y las autoinmunitarias de la piel?

Las enfermedades alérgicas representan una respuesta frente a alergenos exógenos. Por otra parte, las enfermedades autoinmunitarias, como el LES, se deben a una respuesta inmunitaria anómala frente a antígenos endógenos o frente a antígenos que no han sido identificados con precisión. Los antígenos endógenos que dan lugar a enfermedades autoinmunitarias son proteínas o ácidos nucleicos desnaturalizados, los denominados antígenos ocultos que normalmente permanecen «secuestrados» por el sistema inmunitario corporal. Estos antígenos pueden inducir una reacción inmunitaria cuando se liberan hacia la circulación (p. ej., la tiroglobulina que permanece localizada en los folículos tiroideos o los espermatozoides que lo están en los túbulos seminíferos).

34. ¿Qué reacciones de hipersensibilidad afectan a la piel?

Generalmente se reconocen cuatro reacciones de hipersensibilidad y todas ellas pueden afectar a la piel.

- La reacción de hipersensibilidad tipo I, o reacción atópica, se caracteriza por la reacción de los antígenos con la inmunoglobulina (Ig) E existente en la superficie de las células cebadas cutáneas. La desgranulación de las células cebadas da lugar a la formación de habones, que se deben al incremento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos por efecto de la histamina. Son otros ejemplos de hipersensibilidad tipo I las picaduras de abejas, las reacciones alérgicas a los medicamentos y la dermatitis atópica infantil.
- La reacción de hipersensibilidad tipo II, o reacción celular citotóxica, está mediada por anticuerpos que se unen a antígenos localizados en la superficie de las células epidérmicas (p. ej., en el pénfigo vulgar) o en la membrana basal dermoepidérmica (p. ej., en el penfigoide ampolloso). La reacción de hipersensibilidad tipo II da lugar a la formación de ampollas.
- La reacción de hipersensibilidad tipo III está fundamentada en el depósito en la membrana basal dermoepidérmica (p. ej., en el LES) o en la pared vascular (p. ej., en la vasculitis por hipersensibilidad) de complejos antígeno-anticuerpo circulantes preformados.
- La reacción de hipersensibilidad tipo IV está mediada por los linfocitos T y la inducen característicamente antígenos extraños, tal como ocurre en la dermatitis por contacto (p. ej., la hiedra venenosa). Se puede acompañar de la formación de granulomas, tal como ocurre en la hipersensibilidad frente a *Mycobacterium tuberculosis* o *Mycobacterium leprae*. La sarcoidosis es un tipo de reacción de hipersensibilidad tipo IV que se produce frente a antígenos desconocidos.

35. ¿Qué es el pénfigo vulgar?

El pénfigo vulgar (del término griego *pemphix,* «burbuja») es una enfermedad crónica caracterizada por la formación de ampollas sobre grandes superficies de la piel y de la mucosa oral. Está mediada por autoanticuerpos citotóxicos que se unen a la superficie de las células epidérmicas, dando lugar a acantólisis y la acumulación intraepidérmica de líquido. El autoantígeno ha sido identificado como un componente de los desmosomas denominado desmogleína III.

El pénfigo vulgar afecta con mayor frecuencia a personas de edad intermedia, pero puede aparecer a cualquier edad. En aproximadamente el 60% de los casos se inicia con lesiones orales. Las ampollas cutáneas se rompen y se puede producir la denudación de toda la superficie. Los corticoides alivian el cuadro clínico y, en los casos en los que no se administra ninguna forma de tratamiento, la enfermedad puede ser mortal.

36. ¿Qué es el penfigoide ampolloso?

El penfigoide ampolloso (fig. 19-6) es una enfermedad autoinmunitaria que da lugar a la aparición de ampollas y que tiene una cierta similitud con el pénfigo vulgar. Sin embargo, a diferencia del pénfigo, el penfigoide ampolloso no suele afectar a la mucosa oral. Está mediado por anticuerpos frente a las glucoproteínas de la lámina lúcida de la membrana basal dermoepidérmica. El depósito de anticuerpos sobre la membrana basal dermoepidérmica da lugar a la formación de ampollas. Característicamente, estas vesículas y ampollas son subepidérmicas (es decir, se localizan entre la membrana basal y la capa basal de la epidermis, que se separan entre sí).

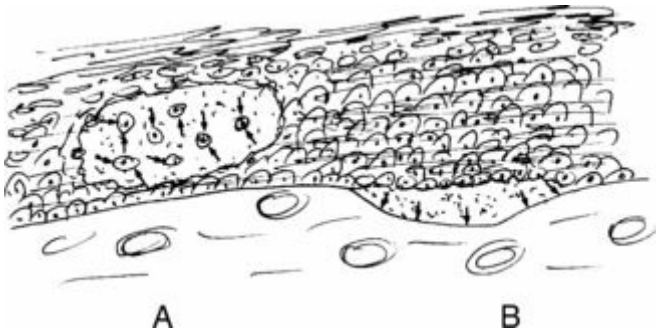


Figura 19-6. Enfermedades inmunológicas ampollosas de la piel. **A,** El pénfigo vulgar se caracteriza por la formación de vesículas intraepidérmicas acantolíticas. Los queratinocitos disociados flotan en el interior del líquido. En la superficie de los queratinocitos se observan los anticuerpos que causan la enfermedad *(flechas)*. **B,** El penfigoide ampolloso se caracteriza por la formación de ampollas o vesículas subepidérmicas. Los anticuerpos que causan la enfermedad se unen a la membrana basal *(flechas),* con elevación de la capa basal.

37. ¿Cómo se puede diferenciar el pénfigo vulgar del penfigoide ampolloso?

A diferencia de lo que ocurre con el pénfigo vulgar, que puede ser mortal si no se trata con corticoides, el penfigoide ampolloso es una enfermedad relativamente benigna. La biopsia cutánea tiene utilidad para diferenciar ambas enfermedades.

En el pénfigo vulgar las ampollas son intraepidérmicas, mientras que en el penfigoide ampolloso las ampollas son subepidérmicas debido a que el líquido se acumula entre la membrana basal dermoepidérmica lesionada y la capa basal de la epidermis. Mediante microscopia de inmunofluorescencia, en el pénfigo vulgar se pueden observar depósitos de IgG en la membrana de las células epidérmicas. En el penfigoide ampolloso, los depósitos de IgG tienen un carácter lineal y se localizan en la membrana basal dermoepidérmica.

En el pénfigo vulgar las capas de la piel que no presentan ampollas se pueden separar entre sí cuando se aplica sobre la piel una presión tangencial suave. Al colocar un dedo sobre la piel del paciente y desplazarlo apretando ligeramente, se puede percibir que las capas superficiales se desplazan también sobre la capa basal con formación de una ampolla en última instancia. Es el signo de Nikolsky, que no aparece en el penfigoide ampolloso.

38. ¿Qué diferencia hay entre el penfigoide ampolloso y la epidermólisis ampollosa?

A diferencia de lo que ocurre con el penfigoide ampolloso, que es una enfermedad autoinmunitaria que afecta a personas de edad intermedia, el de epidermólisis ampollosa es un término que indica un conjunto de enfermedades ampollosas congénitas. En la epidermólisis ampollosa, las ampollas aparecen debido a un defecto congénito que afecta a un componente de la membrana basal dermoepidérmica o a los queratinocitos de la capa basal. Las ampollas pueden aparecer en las fases iniciales de la vida e incluso durante la etapa intrauterina.

39. ¿Qué es la dermatitis herpetiforme?

La dermatitis herpetiforme es una enfermedad cutánea autoinmunitaria crónica caracterizada por erupciones recurrentes de vesículas pruriginosas rodeadas por parches eritematosos. La enfermedad está mediada por depósitos de IgA en la unión dermoepidérmica, especialmente en las puntas de las papilas dérmicas. Se forman vesículas subepidérmicas que muestran infiltrados por neutrófilos en su pared. La mayor parte de los pacientes también sufre de esprúe celíaco. Las afectaciones intestinal y cutánea no responden favorablemente a la dieta sin gluten.

40. ¿Qué es el liquen plano?

El liquen plano es una enfermedad cutánea que parece estar mediada por linfocitos T. Cursa característicamente con la aparición de pápulas violáceas en la parte interna de la muñeca, pápulas o ampollas pequeñas en las plantas y las palmas, o erupciones blanquecinas y con patrón geográfico en las mucosas (p. ej., las mucosas oral o genital). El rascado y los traumatismos de grado menor pueden dar lugar a lesiones adicionales. Histológicamente, la piel y las mucosas pueden contener infiltrados en banda bajo la unión dermoepidérmica, con destrucción de la capa basal del epitelio. Estas lesiones curan espontáneamente o mediante tratamiento con esteroides. En las zonas de curación de las lesiones se observa despigmentación o hiperpigmentación.

41. ¿Cuáles son las lesiones cutáneas del LES?

El lupus eritematoso es una enfermedad sistémica caracterizada por el depósito de inmunocomplejos en la unión dermoepidérmica, acompañados de infiltrados linfocitarios alrededor de los vasos sanguíneos y de los anejos cutáneos. Se observan lesiones cutáneas en el 85% de los pacientes que presentan esta enfermedad. Dichas lesiones pueden aparecer en forma de una erupción cutánea muy característica sobre las superficies con exposición al sol (p. ej., la típica «erupción cutánea en alas de mariposa» sobre la nariz y las mejillas) o en forma de lesiones cutáneas inespecíficas. Las lesiones pueden aparecer de manera aguda o crónica (p. ej., el lupus discoide crónico). Véase la figura 19-7.

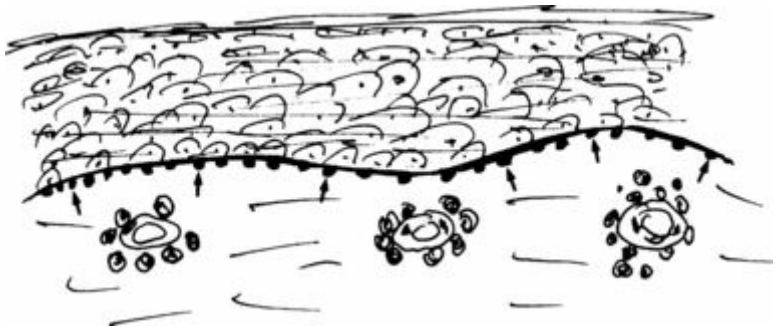


Figura 19-7. Lupus eritematoso sistémico. Los depósitos granulares de inmunoglobulinas se pueden observar mediante microscopia de inmunofluorescencia a lo largo de la membrana basal. Se observan infiltrados linfocitarios alrededor de los vasos sanguíneos y de los apéndices cutáneos.

42. ¿Qué es la prueba de la banda lúpica?

El de prueba de la banda lúpica es un término que se utiliza para describir los hallazgos típicos de la microscopia de inmunofluorescencia en la piel de los pacientes con lupus eritematoso. Esta prueba incluye la realización de una biopsia cutánea. La biopsia se debe congelar inmediatamente y seccionar con un criostato, y los cortes en congelación tratarse y teñirse con anticuerpos frente a IgG marcados con fluoresceína. En los pacientes con lupus, estos anticuerpos se unen a la IgG depositada de forma granular a lo largo de la unión dermoepidérmica. Microscópicamente, estos depósitos aparecen en forma de una fina banda granular, lo que da nombre a la prueba.

43. ¿Qué es la psoriasis vulgar?

Tal como su nombre latino oficial implica *(vulgaris),* la psoriasis vulgar es una enfermedad frecuente que afecta al 1-2% de la población total. Su causa es desconocida, pero se observa en grupos familiares y muestra una base hereditaria. Su patogenia es desconocida, pero parece que el defecto básico consiste en una proliferación excesiva de la epidermis con queratinización anómala. Tiene un curso crónico caracterizado por exacerbaciones y remisiones. En aproximadamente el 10% de los casos se acompaña de una enfermedad articular de carácter destructivo.

44. ¿Cuáles son las características anatomopatológicas de la psoriasis?

Las lesiones aparecen en forma de placas descamativas de aspecto plateado, localizadas con mayor frecuencia en las superficies extensoras de las extremidades (es decir, en los codos y las rodillas). Los traumatismos se implican en su génesis debido a que las lesiones también tienden a aparecer en áreas con heridas y sobre piel claramente alterada (fenómeno de Koebner). También se puede afectar la piel de la cara y del cuero cabelludo. Histológicamente, las lesiones de la psoriasis muestran un engrosamiento de la epidermis con alargamiento y ensanchamiento de los extremos de las crestas epidérmicas. La superficie de la epidermis está cubierta por paraqueratosis, que da lugar a las escamas planteadas que se observan en el estudio macroscópico. Son características las acumulaciones de neutrófilos en el estrato córneo (microabscesos de Munro) y las pústulas subcorneales de Kogoj. Entre las crestas epidérmicas alargadas, las papilas dérmicas contienen luces capilares prominentes que llegan casi hasta la superficie. Mediante el raspado de la epidermis superficial se pueden exponer con facilidad las luces capilares con aparición de hemorragias puntiformes. Esta prueba clínica se denomina signo de Auspitz. Véase la figura 19-8.

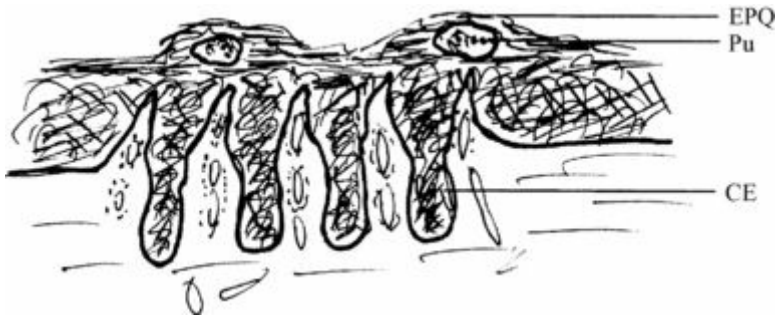


Figura 19-8. Psoriasis. La epidermis presenta crestas (CE) con extremos prominentes. La dermis papilar situada entre estas crestas epidérmicas contiene capilares dilatados y linfocitos. La superficie aparece cubierta por escamas paraqueratósicas (EPQ), que contienen microabscesos y pústulas subcorneales (Pu)

45. ¿Qué es el eritema multiforme?

El eritema multiforme es una enfermedad relativamente frecuente y de etiología desconocida que se considera una forma de hipersensibilidad o de reacción excesiva frente a diversos agentes. En algunos casos está relacionado con una enfermedad autoinmunitaria bien definida, como el LES, mientras que en otros casos puede ser una manifestación paraneoplásica de un tumor maligno interno. El eritema multiforme también puede estar relacionado con diversas infecciones y en algunos casos aparece como reacción a medicamentos.

Tal como su denominación implica, sus manifestaciones clínicas son variables e incluyen un espectro de lesiones cutáneas como máculas, pápulas, ampollas, etc. Las lesiones «en diana» muestran un centro rojizo rodeado por un halo claro y son típicas del eritema multiforme, pero no aparecen en todos los casos. La epidermis de estas lesiones puede presentar necrosis de la capa basal, lo que da lugar a la formación de ampollas. Una forma generalizada y grave de eritema multiforme, caracterizada por el denudamiento de la piel de todo el cuerpo, es el denominado síndrome de Stevens-Johnson, que se acompaña de una mortalidad elevada.

46. ¿Qué es el eritema nudoso?

El eritema nudoso es una enfermedad cutánea frecuente de etiología desconocida. Se puede asociar a otras enfermedades y las lesiones cutáneas también pueden aparecer sin una causa obvia. Clínicamente se observan nódulos rojizos y dolorosos, frecuentemente en la parte anterior de la tibia. La enfermedad tiene un curso autolimitado y las lesiones muestran regresión al cabo de aproximadamente 1 mes. Histológicamente es una paniculitis con infiltrados por linfocitos y macrófagos en los tabiques de tejido conjuntivo del tejido adiposo subcutáneo. También es evidente una vasculitis con afectación de los vasos de calibre pequeño del tejido subcutáneo.

47. ¿Qué es la pitiriasis rosada?

La pitiriasis rosada es una enfermedad cutánea frecuente, aguda y autolimitada de etiología desconocida que afecta a las personas jóvenes. Se inicia en forma de un parche rojizo rodeado por un ribete («collarete») de escamas que se corresponden histológicamente a paraqueratosis. El «parche heraldo» se continúa al cabo de varios días o semanas con la aparición de grupos de lesiones pequeñas y descamativas en el tronco y en la parte proximal de las extremidades. El centro de las lesiones adquiere una coloración rojiza y las escamas sólo se mantienen en la periferia. Aparecen erupciones cutáneas «pitiriasiformes» similares en otras enfermedades cutáneas, pero son menos frecuentes que la pitiriasis rosada.

48. ¿Qué es la dermatitis seborreica?

La dermatitis seborreica es una enfermedad cutánea de etiología desconocida. En los lactantes aparece en forma de parches y de escamas secas en el cuero cabelludo en forma de la denominada costra láctea, o como áreas de piel enrojecida en las ingles en forma de la erupción del pañal. En los adultos, el cuero cabelludo muestra la formación de abundante caspa y tiene un aspecto grasiento e inflamado. También se pueden observar lesiones descamativas en la cara y el tórax.

Tumores

49. ¿Cuál es la frecuencia de los tumores cutáneos?

Los tumores cutáneos son frecuentes. En primer lugar, la piel es un órgano de tamaño muy grande. En segundo lugar, la piel está expuesta a numerosos factores exógenos, algunos de los cuales (p. ej., la radiación ultravioleta) son carcinógenos. Finalmente, debido a su localización superficial, los tumores cutáneos se detectan con una facilidad mucho mayor que los tumores de los órganos internos. Los tumores de la piel no se suelen incluir en las estadísticas oficiales relativas a los tumores de los órganos internos.

50. ¿Cómo se clasifican los tumores cutáneos?

Tal como ocurre en otros órganos, los tumores cutáneos pueden ser benignos o malignos. Estos tumores pueden originarse a partir de células de la epidermis, la dermis y el tejido subcutáneo. Por ello, lo más adecuado es clasificar los tumores cutáneos desde un punto de vista histogenético, teniendo en cuenta su célula de origen. Los grupos principales de tumores cutáneos son los siguientes:

- Tumores derivados de los queratinocitos (p. ej., el carcinoma epidermoide) y sus precursores localizados en la capa basal de la piel (p. ej., el carcinoma basocelular).
- Tumores derivados de los melanocitos (p. ej., el melanoma maligno).
- Tumores derivados de las células de Merkel (carcinoma de células de Merkel).
- Tumores derivados de las células de Langerhans (histiocitosis de células de Langerhans).
- Tumores de los anejos cutáneos (p. ej., el adenocarcinoma de las glándulas sebáceas).
- Tumores de las células de los tejidos conjuntivos (p. ej., el hemangioma).
- Tumores de las células hematopoyéticas y linfoides (p. ej., el linfoma cutáneo).

Los más importantes de estos tumores son los derivados de los queratinocitos y de los melanocitos. También hay que tener en cuenta que la piel puede estar afectada por tumores metastásicos. Los linfomas cutáneos se pueden originar en la propia piel, pero es más frecuente que sean un signo de diseminación de linfomas que se originan en los ganglios linfáticos o en la médula ósea.

51. ¿Cuáles son los tumores más importantes que se originan en los queratinocitos y en las células precursoras de los queratinocitos localizadas en la capa basal de la piel?

- Tumores benignos: queratosis seborreica.
- Lesiones premalignas: queratosis actínica.
- Tumores malignos infiltrantes: carcinoma basocelular y carcinoma epidermoide.

52. ¿Qué es la queratosis seborreica?

Queratosis seborreica (fig. 19-9) es el término que se utiliza para describir un tumor epitelial benigno que afecta a las personas de edad avanzada. Estos tumores benignos aparecen en las extremidades, el tronco o la cara en forma de pápulas ligeramente elevadas. Están cubiertos característicamente por escamas, pueden tener una coloración marrón y un aspecto «grasiento». Microscópicamente están constituidos por células epiteliales maduras que muestran proliferación en dirección ascendente y que rodean a menudo a invaginaciones o espacios redondeados rellenos de queratina («quistes córneos»). Debido a su crecimiento exofítico, estos tumores parecen «adheridos» a la piel normal y pueden ser eliminados fácilmente mediante raspado con un instrumento cortante.

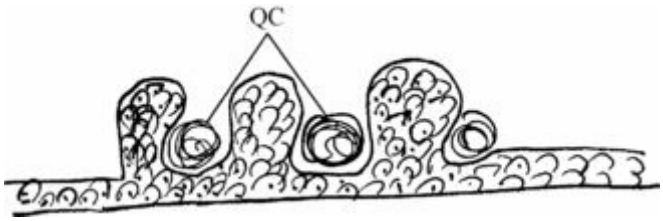


Figura 19-9. Queratosis seborreica. La proliferación en dirección ascendente del epitelio benigno se acompaña de la formación de acúmulos de queratina («quistes córneos» [QC]) en las invaginaciones que forma el epitelio en fase de proliferación.

Puntos Clave: Tumores ☑

1. La queratosis seborreica es el tumor epidérmico benigno más frecuente, mientras que el carcinoma basocelular es el tumor maligno más frecuente.
2. El carcinoma basocelular difiere del carcinoma epidermoide en el hecho de que el primero no metastatiza mientras que el segundo causa metástasis cuando no se extirpa a tiempo.
3. Entre las lesiones pigmentadas de la piel están las benignas (p. ej., las pecas y los nevos), que son muy frecuentes, y los tumores malignos (melanoma maligno), que son relativamente infrecuentes.

53. ¿Cuál es la significación clínica de la queratosis seborreica?

La queratosis seborreica es una de las lesiones cutáneas que extirpa con mayor frecuencia el dermatólogo. Debido a su crecimiento relativamente rápido, se puede confundir con un tumor maligno. Las lesiones pigmentadas se pueden confundir con un melanoma. Es importante tranquilizar al paciente en el sentido de que estas lesiones no tienen nada que ver con el cáncer cutáneo y que tampoco son premalignas, a pesar de que en algunos casos se puede producir la recidiva de pápulas con características similares. De manera infrecuente, la aparición de pápulas múltiples de queratosis seborreica puede ser un signo de la presencia de un tumor maligno interno.

54. ¿Qué es el carcinoma basocelular?

▪ Es el tumor maligno más frecuente de la piel.

▪ Es un tumor localmente infiltrante que no metastatiza casi nunca.

▪ Se localiza característicamente en áreas de la piel expuestas al sol y, por tanto, está relacionado desde un punto de vista patogénico con la exposición a la radiación ultravioleta.

▪ Se localiza con mayor frecuencia en la cara.

▪ Los tumores aparecen en forma de pápulas lustrosas o nódulos pequeños cubiertos por escamas perladas y con una depresión central.

▪ Las células tumorales infiltran la dermis formando nidos rodeados por células basales que se disponen «en empalizada». Estas células tienen características similares a las de la capa basal de la epidermis (fig. 19-10).

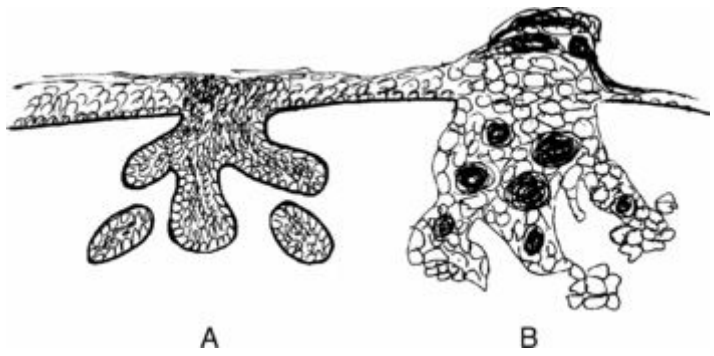


Figura 19-10. Cáncer cutáneo. **A,** El carcinoma basocelular crece formando extensiones irregulares y nidos constituidos por células basales. Los nidos están rodeados por una membrana basal sobre la que las células basales se disponen «en empalizada». **B,** El carcinoma epidermoide crece en forma de extensiones irregulares e infiltra la dermis. Las células tumorales muestran variaciones en su tamaño y forma, y originan las denominadas «perlas de queratina» redondeadas.

▪ La escisión del tumor con márgenes quirúrgicos amplios suele ser curativa, pero los tumores no tratados pueden infiltrar zonas profundas de la piel e incluso llegan a erosionar el hueso o a causar metástasis.

55. ¿Qué es el carcinoma epidermoide cutáneo?

▪ Es un tumor maligno localmente infiltrante que puede causar metástasis (1-2%).

▪ Afecta a la piel expuesta al sol y es más frecuente en las personas de piel clara que en las que tienen una piel con mayor cantidad de pigmento.

▪ Se localiza con mayor frecuencia en la cara, preferentemente en el labio inferior.

▪ La patogenia de este tumor está relacionada con la exposición a radiación ultravioleta.

▪ Hay otros factores patogénicos posibles que son menos frecuentes, pero que también se deben tener en cuenta. El carcinoma epidermoide cutáneo puede aparecer sobre cicatrices de quemaduras, úlceras cutáneas crónicas, fístulas (p. ej., sobre lesiones de osteomielitis crónica), tras tratamiento con radioterapia y tras una exposición prolongada al arsénico (trabajadores de viñedos).

▪ Está precedido a menudo por tumores intraepiteliales malignos en fase preinfiltrante, como la queratosis actínica (queratosis solar) y el carcinoma in situ.

▪ Histológicamente, estos tumores están constituidos por células epiteliales malignas que tienden a queratinizarse y a formar «perlas de queratina» (v. fig. 19-10).

▪ El carcinoma epidermoide cutáneo es microscópicamente indistinguible del carcinoma epidermoide de otras localizaciones, como el que afecta al cérvix, la vulva, el pene, la cavidad oral, el esófago o los bronquios.

56. ¿Qué es la queratosis actínica?

La queratosis actínica es una forma de tumor maligno intraepidérmico que se localiza característicamente en áreas de la piel con exposición a la luz solar. Cursa en forma de parches con superficie rugosa y aspecto hiperqueratósico. Histológicamente, esta lesión contiene células neoplásicas hipercromáticas atípicas que se limitan a la mitad inferior de la epidermis. La superficie de las lesiones está cubierta por paraqueratosis. La queratosis actínica puede evolucionar hacia carcinoma in situ y hacia carcinoma epidermoide infiltrante. Puede ser multifocal y aparece a menudo en zonas de piel adyacentes a lesiones de carcinoma epidermoide infiltrante.

57. ¿Se localiza siempre el carcinoma in situ en zonas de la piel con exposición a la luz solar?

De la misma forma que la queratosis actínica, el carcinoma in situ se localiza con mayor frecuencia en las áreas expuestas a la luz solar correspondientes a la piel de la cara, los brazos o el tórax. Sin embargo, puede afectar a zonas que no reciben directamente la luz solar y también a las mucosas. El carcinoma in situ de la piel y de la zona anogenital también se denomina enfermedad de Bowen. Aparece en forma de parches eritematosos. Histológicamente, las células malignas infiltran toda la epidermis pero no atraviesan la membrana basal.

58. ¿Cuáles son las lesiones cutáneas pigmentadas más importantes?

Las lesiones pigmentadas benignas de la piel son frecuentes. Las más importantes son las siguientes:

▪ Las efélides o pecas son máculas pigmentadas constituidas por melanocitos normales que muestran una reacción excesiva a la luz solar con producción de melanina a una gran velocidad. El número de melanocitos no está aumentado (fig. 19-11).

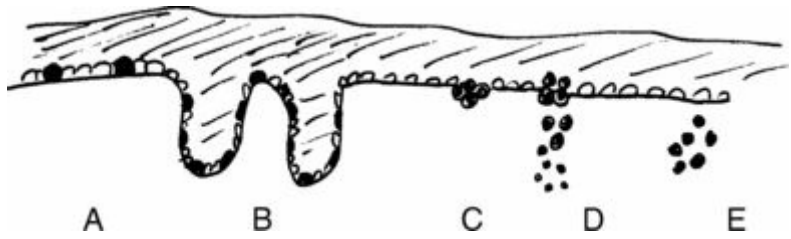


Figura 19-11. Lesiones pigmentadas. **A,** Las pecas contienen un número normal de melanocitos hiperreactivos. **B,** El lentigo contiene un aumento del número de melanocitos; a menudo, la piel muestra alargamiento de las crestas epidérmicas. **C,** El nevo de la unión está constituido por células névicas pigmentadas que se localizan en la unión dermoepidérmica. **D,** El nevo compuesto está constituido por células névicas que ocupan diversas partes de la epidermis y que se extienden hasta la dermis reticular. **E,** El nevo intradérmico está constituido por células névicas que se localizan en la dermis profunda; no muestra un componente epidérmico.

▪ El lentigo es una lesión pigmentada que contiene un número aumentado de melanocitos y en la que los queratinocitos adyacentes muestran hiperpigmentación. A diferencia de las efélides, el lentigo no se oscurece tras la exposición al sol. Histológicamente, la piel afectada muestra alargamiento de las crestas epidérmicas, lo que hace que las células pigmentadas presenten una gran proximidad entre sí.

▪ El lentigo solar (también denominado lentigo senil) está constituido por lesiones pigmentadas que se localizan en la cara o el dorso de la mano de los ancianos. Desde el punto de vista histológico, estas lesiones son idénticas a las del lentigo convencional.

▪ El nevo melanocítico (también denominado lunar) es un hamartoma constituido por melanocitos. Los nevos pueden ser congénitos o adquiridos. Los nevos congénitos se observan en aproximadamente el 1% de todos los recién nacidos. Los nevos adquiridos aparecen más adelante, generalmente en la pubertad, y muestran involución espontánea durante la vejez.

▪ El melanoma es un tumor maligno constituido por melanocitos.

59. ¿Cómo se clasifican histológicamente los nevos melanocíticos?

Los nevos se clasifican en tres grupos en función de la localización de los melanocitos (células névicas):

- **Nevo de la unión:** en esta lesión las células névicas se localizan en la interfaz entre la epidermis y la dermis (v. fig. 19-11).
- **Nevo compuesto:** en esta lesión las células névicas se localizan en la interfaz entre la epidermis y la dermis, y también en la dermis reticular.
- **Nevo intradérmico:** en esta lesión las células névicas se localizan en la dermis profunda y no afectan a la unión dermoepidérmica.

60. ¿Qué son los nevos azules?

Los nevos azules están constituidos por melanocitos dendríticos fuertemente pigmentados y localizados en la dermis reticular. Debido a que la luz reflejada por estas células pigmentadasy localizadas profundamente debe atravesar una gruesa capa de tejido y no solamente la capa de melanocitos localizados superficialmente, estas lesiones tienen una coloración gris azulada, más que negra. Con algunas pocas excepciones, los nevos azules son casi siempre benignos.

61. ¿Qué son los nevos displásicos?

Los nevos displásicos son lesiones pigmentadas que desde el punto de vista clínico e histopatológico difieren de los nevos convencionales y que, por tanto, presentan características atípicas. Este término está mal definido y a menudo se utiliza de forma errónea; en una conferencia de consenso de los National Institutes of Health se recomendó el abandono del término de nevo displásico y su sustitución por el de nevo atípico. No obstante, hay varios hechos que se deben tener en cuenta.

- Se ha documentado un aumento en la incidencia de melanoma en los nevos atípicos, aunque el riesgo todavía no ha sido determinado. Las estimaciones de este riesgo oscilan entre el 1 y el 40%.
- Hay un síndrome de nevo atípico-melanoma familiar que es un trastorno hereditario infrecuente y que demuestra que algunos melanomas tienen un fundamento genético. Entre los miembros de estas familias se observa un aumento en la incidencia de nevos atípicos y de melanomas.
- Los criterios histológicos para el diagnóstico de los nevos atípicos no han sido aceptados de manera universal. Así, la incidencia registrada de nevos atípicos oscila entre el 2 y el 8% de las lesiones pigmentadas extirpadas en los adultos y estudiadas microscópicamente.
- Los nevos atípicos pueden dar lugar a melanoma in situ o a melanoma infiltrante. Esta transición se puede reconocer con certeza solamente mediante el estudio microscópico de las lesiones biopsiadas. Por tanto, cualquier nevo melanocítico sospechoso, especialmente si tiene más de 6 mm de diámetro, debe ser extirpado y estudiado microscópicamente.
- Las características clínicas que sugieren un nevo atípico son su tamaño (>6 mm), los bordes irregulares y la heterogeneidad de su coloración (distintos tonos de marrón, ocre y rojo brillante). En estos nevos atípicos a menudo se cita su aspecto característico en «huevo frito» (un centro oscuro rodeado por un ribete menos pigmentado y con bordes mal definidos).

62. ¿Qué es un melanoma maligno?

Tal como su nombre indica, el melanoma maligno (MM) es un tumor maligno de los melanocitos. Lo más habitual es que estos tumores se originen en la piel, pero también pueden hacerlo en los ojos. En ocasiones, estos tumores se originan en los órganos internos, posiblemente a partir de melanocitos desplazados. Los melanocitos derivados de la cresta neural no presentan características epiteliales y, por tanto, estos tumores no se clasifican como carcinomas. Su clasificación como sarcomas (debido a que las células de estos tumores contienen vimentina en su citoesqueleto, igual que los sarcomas) o como tumores malignos neuroepiteliales (debido a que sus células proceden de la cresta neural) tampoco es apropiada. Por tanto, los melanomas malignos constituyen una categoría en sí mismos.

63. ¿Cuál es la incidencia de los melanomas malignos?

Tras la exclusión de otras formas de cáncer cutáneo, el MM representa el 2% de todos los tumores malignos del ser humano y es responsable del 1% de todos los fallecimientos por cáncer. Aproximadamente, cada año se diagnostican en Estados Unidos 25.000 nuevos casos de MM y 6.000 fallecimientos son atribuidos al MM. Otros datos importantes son los siguientes:

- La incidencia del MM está aumentando de manera rápida en todo el mundo.
- Se ha estimado que el 1% de los lactantes nacidos en 2008 va a desarrollar un melanoma a lo largo de su vida.
- La exposición a la luz solar o a la luz ultravioleta (UV) artificial desempeña un papel patogénico importante.
- Las personas de piel clara (especialmente las que no se broncean, sino que presentan quemaduras por el sol) muestran un riesgo elevado.

64. ¿Cómo se clasifican los MM?

Hay cuatro formas histopatológicas de melanoma:

- Melanoma lentigo maligno.
- Melanoma con diseminación superficial.
- Melanoma nodular.
- Melanoma lentiginoso acral.

65. ¿Cuál es la forma más frecuente del MM?

El melanoma con diseminación superficial representa el 75% de todos los MM diagnosticados en Estados Unidos. El melanoma nodular (15%), el melanoma lentigo maligno (5%) y el melanoma lentiginoso acral (2-3%) son más infrecuentes.

66. ¿En qué parte del cuerpo se localizan con mayor frecuencia los melanomas?

- El MM puede aparecer en cualquier localización.
- En los varones el melanoma se localiza con mayor frecuencia en el tronco, mientras que en las mujeres es más frecuente en las extremidades.
- El melanoma lentigo maligno tiende a afectar a la piel expuesta al sol de la cara, la cabeza y el cuello.
- El melanoma lentiginoso acral afecta a palmas y plantas, y a los lechos ungueales.

67. ¿Cuál es la edad a la que es máxima la incidencia de MM?

El MM se diagnostica con mayor frecuencia en las personas del grupo de edad de 40 a 60 años y su incidencia máxima tiene lugar a los 50 años. El MM puede afectar también a personas jóvenes y en la actualidad es el tumor maligno diagnosticado con mayor frecuencia en las mujeres de 25 a 29 años de edad. El melanoma lentigo maligno suele afectar a personas mayores y su incidencia máxima se observa a los 70 años.

68. ¿Puede aparecer el melanoma maligno en personas de piel oscura de origen africano o indio?

El melanoma lentiginoso acral es la forma de melanoma maligno más frecuente en las personas de piel oscura. Estas personas también pueden presentar otras formas de melanoma, pero de manera infrecuente.

69. ¿Cómo se originan los melanomas?

▪ El 50% de todos los melanomas se origina a partir de nevos melanocíticos adquiridos.

▪ El 40% se origina a partir de los melanocitos de la piel normal.

▪ El MM no se suele desarrollar a partir de nevos congénitos de tamaño pequeño. Sin embargo, el 6% de los MM procede de nevos congénitos grandes.

▪ Los nevos atípicos son las lesiones que se acompañan de un riesgo mayor de transformación en melanoma, pero estas lesiones pigmentadas son menos frecuentes que los nevos melanocíticos convencionales.

70. ¿Cómo se diagnostica clínicamente el melanoma?

El diagnóstico definitivo del melanoma requiere la confirmación microscópica y en las dos terceras partes de todas las lesiones sospechosas de MM finalmente no se demuestra la malignidad. No obstante, es necesario mantener un grado de sospecha elevado para el establecimiento del diagnóstico temprano de las lesiones que todavía son completamente curables. Para ello, el clínico utiliza la regla mnemotécnica ABCD del melanoma maligno, que indica lo siguiente:

- **A**simetría: todas las lesiones asimétricas y de configuración irregular deben ser extirpadas y estudiadas desde el punto de vista anatomopatológico.
- **B**ordes y hemorragia: todas las lesiones pigmentadas y con bordes irregulares o con hemorragia espontánea tras traumatismos mínimos deben ser consideradas potencialmente malignas.
- **C**olor: los nevos con pigmentación irregular y los que muestran cambios de coloración deben ser extirpados.
- **D**iámetro: es necesaria la extirpación quirúrgica de todas las lesiones pigmentadas que no se pueden cubrir con el extremo romo de un lápiz (>6 mm).

71. ¿Cómo crece el MM?

La lesión inicial, el melanoma maligno in situ, puede o bien diseminarse a través de la epidermis o bien convertirse en un tumor infiltrante que se extiende hasta la dermis. El crecimiento radial intraepidérmico es característico del MM con diseminación superficial y del melanoma lentigo maligno, mientras que el crecimiento vertical es típico del melanoma nodular. Con el paso del tiempo, las lesiones que crecen radialmente y que no son tratadas desarrollan una fase de crecimiento vertical.

72. ¿Cómo se establece el estadio histológico de los melanomas?

Los MM se estadían histológicamente según el sistema desarrollado por Clark (fig. 19-12):

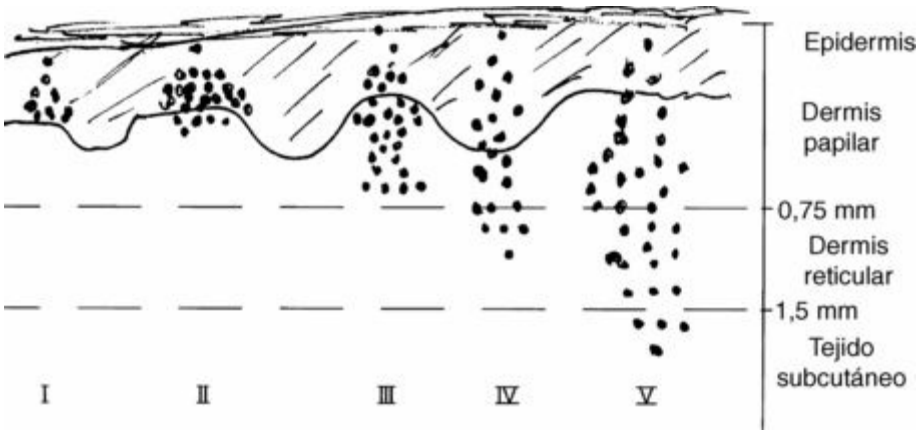


Figura 19-12. Estadificación del melanoma según el sistema de Clark. Nivel I: las células están limitadas a la epidermis. Nivel II: las células se extienden hasta la dermis papilar, pero no la ocupan. Nivel III: las células ocupan la dermis papilar pero no alcanzan la dermis reticular (es decir, no van más allá de una línea imaginaria que une las crestas epidérmicas). Nivel IV: las células tumorales alcanzan la dermis reticular. Nivel V: las células tumorales alcanzan el tejido subcutáneo.

- Nivel I: melanoma in situ; las células tumorales se localizan exclusivamente en la epidermis.
- Nivel II: las células tumorales atraviesan la membrana basal pero no llegan a ocupar la dermis papilar.
- Nivel III: las células tumorales ocupan la dermis papilar pero no se extienden más allá de una línea imaginaria que une las puntas de las crestas epidérmicas.
- Nivel IV: las células tumorales infiltran la dermis reticular.
- Nivel V: las células tumorales se extienden hasta el tejido subcutáneo.

Tras la extirpación quirúrgica del melanoma, la supervivencia a los 5 años de los pacientes es la siguiente: lesiones de nivel I, el 100%; lesiones de nivel II, el 90%; lesiones de nivel III, el 70%; lesiones de nivel IV, el 40%, y lesiones de nivel V, el 25%.

El sistema de estadificación de Breslow es similar, pero se puede reproducir con mayor facilidad debido a que está fundamentado en la medición del grosor del tumor. Según el sistema de Breslow, el MM que no ha infiltrado más de 0,75 mm se acompaña de una tasa de curación cercana al 100%. La supervivencia a los 5 años de los pacientes cuyos tumores miden entre 0,75 y 1,5 mm es del 90-95%; la de los pacientes con tumores de 1,5 a 4,0 mm, del 60-75%, y la de los pacientes cuyos tumores tienen un grosor superior a 4 mm, inferior al 50%.

73. ¿Cómo se determina el estadio de los melanomas malignos?

La estadificación de la American Joint Commission on Cancer (AJCC) está fundamentada en el sistema TNM (tumor, ganglios linfáticos *[node],* metástasis), en el que el estadio I se acompaña de una supervivencia a los 5 años del 95%, el estadio II, del 80%, el estadio III, del 50%, y el estadio IV,del 20%. La estadificación histológica (es decir, la profundidad de la infiltración del melanoma en la piel) es importante en lo relativo a los tumores en estadios I y II. Cuando se identifican metástasis ganglionares y el tumor tiene un estadio I, pierde importancia la estadificación histológica de la lesión cutánea. El estadio IV se alcanza cuando el MM causa metástasis en distintos órganos.

74. ¿Qué es el carcinoma de células de Merkel?

El carcinoma de células de Merkel, también denominado carcinoma neuroendocrino primario de la piel, es un tumor infrecuente y de alto grado de malignidad. Aproximadamente, el 50% de estos tumores se origina en las zonas de la cabeza y el cuello en ancianos, pero este tumor también puede afectar a personas más jóvenes y localizarse en otras áreas del cuerpo. En aproximadamente el 70% de los casos, el tumor ya ha metastatizado en el momento en el que se establece su diagnóstico. La tasa de supervivencia a los 5 años es del 40-60%.

75. ¿Qué es la histiocitosis de células de Langerhans?

La histiocitosis de células de Langerhans (también denominada histiocitosis X) puede cursar con afectación de la dermis en el transcurso de la diseminación de la enfermedad. Los infiltrados dérmicos están constituidos por células que presentan las características inmunohistoquímicas y ultraestructurales de las células de Langerhans de la epidermis. Una forma primaria de la enfermedad que afecta a niños menores de 2 años se denomina enfermedad de Letterer-Siwe.

76. ¿Qué es la micosis fungoides?

La micosis fungoides es un linfoma T maligno que afecta a la piel. Las células tumorales presentan el fenotipo CD41 de los linfocitos T colaboradores.

77. ¿Cuál es el tumor del tejido conjuntivo más frecuente en la piel?

Los hemangiomas y los dermatofibromas son probablemente los tumores cutáneos benignos más frecuentes. Algunos hemangiomas son congénitos y se pueden clasificar como hamartomas.

Manifestaciones Dérmicas De Las Enfermedades Internas

78. ¿Qué causa la acantosis nigricans?

La acantosis nigricans, que cursa con hiperpigmentación de las áreas correspondientes a pliegues (axila e ingles) y del cuello, es un trastorno paraneoplásico asociado muy a menudo al adenocarcinoma gástrico.

79. ¿Qué causa la hiperpigmentación de la piel?

La hiperpigmentación puede ser una consecuencia del estado de hiperestrogenismo y es frecuente en el embarazo y en las mujeres que toman anticonceptivos orales con estrógenos. La enfermedad de Addison, que se asocia a una secreción excesiva y compensadora de corticotropina (que da lugar a un efecto estimulador de los melanocitos), y la hemocromatosis también causan hiperpigmentación.

80. ¿Qué causa la hipopigmentación?

La despigmentación localizada, denominada vitíligo, es una enfermedad de etiología y patogenia desconocidas. En algunos casos se asocia a enfermedades autoinmunitarias sistémicas o a diabetes mellitus.

81. ¿Qué enfermedades internas se asocian a menudo a prurito?

El prurito es un síntoma frecuente en los pacientes con ictericia y, por tanto, se observa en los que presentan ictericia obstructiva, cirrosis biliar primaria o ictericia secundaria a medicamentos. La uremia secundaria a nefropatía terminal también se acompaña de un prurito intenso. La diabetes mellitus se asocia típicamente a prurito anogenital, posiblemente en relación con infecciones relacionadas con la glucosuria.

82. ¿Qué enfermedades internas se asocian al pioderma gangrenoso?

El pioderma gangrenoso aparece en forma de una pústula que se extiende lateralmente y que presenta ulceración central. La inflamación también puede afectar a los tejidos blandos adyacentes y toda la zona parece indurada. El pioderma gangrenoso es una complicación frecuente de la colitis ulcerosa, aunque también se puede observar en la enfermedad de Crohn, la leucemia, la artritis reumatoide y otras enfermedades.

83. ¿Qué enfermedades internas causan hirsutismo?

El incremento del crecimiento del pelo en la cara o el tórax de una mujer es un síntoma de exceso de andrógenos y se puede observar en el contexto de diversos tumores, como los tumores de células de Sertoli-Leydig ováricos y algunos tumores de la corteza suprarrenal. También se puede observar en el síndrome del ovario poliquístico.

84. .¿Qué enfermedades internas se acompañan de un aumento en la pérdida del cabello?

La pérdida del cabello (alopecia) se puede producir en muchas enfermedades crónicas y debilitantes o en trastornos endocrinos (p. ej., hipotiroidismo). Los medicamentos citotóxicos causan típicamente pérdida del cabello.

Páginas En Internet

1. http://tray.dermatology.uiowa.edu/DPT/Path-Index.htm
2. http://dermatlas.med.jhmi.edu/derm/
3. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db:PubMed
4. http://www-medlib.med.utah.edu/WebPath/webpath.html#MENU
5. http://telemedicine.org/stamford.htm

Bibliografía

1. Anhalt, G.J.; Diaz, L.A., Research advances in pemphigus, *JAMA* **285** (2001) 652–654.
2. Byers, H.R.; Bhawan, J., Pathologic parameter in the diagnosis and prognosis of primary cutaneous melanoma, *Hematol Oncol Clin North Am* **26** (1998) 717–736.
3. Edman, R.L.; Klaus, S.N., Is routine screening for melanoma a benign practice? *JAMA* **284** (2000) 883–886.
4. Kwong, L.; Chin, L.; Wagner, S.N., Growth factors and oncogenes as targets in melanoma: lost in translation?*Adv Dermatol* **23** (2007) 99–129.
5. Paus, R.; Cotsarelis, G., The biology of hair follicles, *N Engl J Med* **341** (1999) 491–497.
6. Reinhardt, M.J., Cutaneous melanoma, *Recent Results Cancer Res* **170** (2008) 151–157.
7. Rossi, R.; Mori, M.; Lotti, T., Actinic keratosis, *Int J Dermatol* **46** (2007) 895–904.
8. Rudikoff, D.; Lebwohl, M., Atopic dermatitis, *Lancet* **351** (1998) 1715–1720.
9. Stollery, N., Disorders of keratinisation, *Practitioner* **251** (2007) 60–65.
10. Yancey, K.B.; Egan, C.A., Pemphigoid: clinical, histologic, immunopathologic, and therapeutic considerations, *JAMA* **284** (2000) 350–356.

Capítulo 20. Huesos y Articulaciones

Ivan Damjanov, MD, PhD

1. ¿Cuáles son las partes anatómicas principales de los huesos largos?

La parte media de un hueso largo se denomina diáfisis. La parte articular de estos huesos es la epífisis. El segmento del hueso que queda entre la epífisis y la diáfisis se denomina metáfisis. En los huesos en fase de crecimiento de los niños y los adolescentes, la parte media de la metáfisis contiene la placa de crecimiento cartilaginoso. Las placas de crecimiento en fase de calcificación se pueden reconocer fácilmente en el estudio radiológico y se denominan centros de osificación secundarios; por su parte, los centros de osificación primarios corresponden a las áreas de formación de hueso cortical subperióstico. Véase la figura 20-1.

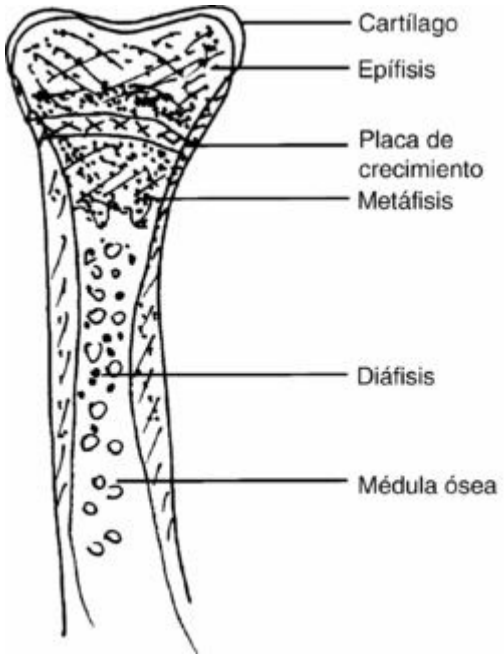


Figura 20-1. Partes anatómicas de un hueso largo. La placa de crecimiento epifisaria sólo se observa en los huesos durante la fase de crecimiento y desaparece después de la pubertad.

2. Señale cuáles son las principales células formadoras de hueso existentes en el tejido óseo.

- **Osteocitos:** estas células maduras y en situación de reposo están implicadas en el mantenimiento de las unidades funcionales y anatómicas básicas del hueso, denominadas osteonas. Los osteocitos también participan en el mantenimiento de las concentraciones sanguíneas de calcio y fosfato.
- **Osteoblastos:** estas células formadoras de hueso sintetizan el osteoide y participan en su calcificación. Los osteoblastos pueden ser estimulados por la hormona paratiroidea, la vitamina D y los estrógenos.
- **Osteoclastos:** estas células desempeñan una función de reabsorción del hueso, están muy relacionadas con los macrófagos y proceden de los mismos precursores de la médula ósea que responden al factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) y al factor estimulador de colonias de macrófagos. A diferencia de los macrófagos mononucleares, los osteoclastos son multinucleados.

Además de estas células, que están relacionadas con la formación, el mantenimiento y la reabsorción de la matriz ósea, los huesos contienen otras células que se pueden encontrar en diversas localizaciones anatómicas, como los fibroblastos y los vasos sanguíneos. La superficie articular del hueso maduro y la placa de crecimiento de los huesos largos en fase de crecimiento contienen células cartilaginosas. La médula ósea contiene células hematopoyéticas y células adiposas.

3. ¿Qué diferencia hay entre el hueso laminar y el hueso amorfo inmaduro?

El hueso recién formado está constituido por bandas de colágeno dispuestas al azar y tiene el aspecto de una madeja de tejido cuando se estudia microscópicamente con luz polarizada. De manera gradual, se transforma en hueso laminar, constituido por bandas paralelas de osteoide mineralizado. El hueso amorfo inmaduro se forma en los niños en fase de crecimiento, mientras que el hueso laminar (que es más sólido y resistente a las diversas fuerzas) es un componente típico de los huesos del adulto.

4. ¿Cuáles son las enfermedades óseas más importantes?

- Trastornos congénitos.
- Trastornos metabólicos.
- Fracturas.
- Enfermedades infecciosas.
- Tumores.

Puntos Clave: Enfermedadesde Los Huesos y Las Articulaciones ☑

1. Los huesos se ven afectados en numerosas enfermedades congénitas, metabólicas, infecciosas y neoplásicas, y también presentan tendencia a los traumatismos mecánicos.

2. Ciertas enfermedades genéticas pueden dar lugar a la formación de huesos cortos, deformados o con alteraciones estructurales.

3. Las articulaciones se ven afectadas principalmente por enfermedades inflamatorias y degenerativas.

Trastornos Congénitos

5. ¿Qué es la adactilia?

Es una alteración congénita caracterizada por la ausencia de los dedos de las manos.

6. ¿Qué es la amelia?

Un trastorno congénito caracterizado por la ausencia de las extremidades superiores, inferiores o ambas.

7. Defina qué es la aracnodactilia.

La aracnodactilia (literalmente, «dedos de las manos en forma de patas de araña») es una característica del síndrome de Marfan. Se puede observar también en otras enfermedades en las que están implicados los genes que codifican las proteínas de la matriz extracelular, como el síndrome de Ehlers-Danlos. Sin embargo, músicos legendarios como el violinista Paganini y el pianista Rubinstein tenían dedos largos, pero, por lo demás eran personas normales. Por tanto, los dedos largos no representan necesariamente el estigma de un trastorno congénito.

8. ¿Qué es la sindactilia?

Un trastorno congénito caracterizado por la fusión de los dedos de las manos o de los dedos de los pies. Se debe a una alteración en la apoptosis de las células interdigitales en el esbozo de los miembros fetales.

9. Explique la patogenia de la acondroplasia.

La acondroplasia es una forma dominante de enanismo congénito causada por la alteración en la formación de la placa de crecimiento epifisaria de los huesos largos. El defecto se localiza en el gen que codifica el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos-3 (FGF-3, *fibroblast growth factor receptor-3*), que desempeña una función clave en el crecimiento del cartílago. En circunstancias normales, el FGF-3 inhibe la proliferación de las células cartilaginosas, pero en las personas que presentan la mutación del receptor no tiene lugar esta inhibición y, por tanto, estos pacientes muestran placas de crecimiento epifisarias amplias que están constituidas de manera constante por células cartilaginosas proliferantes que no son sustituidas por osteoblastos. Así, los huesos largos no crecen longitudinalmente. Los pacientes presentan miembros cortos, un tronco normal y una cabeza relativamente grande. En aproximadamente el 80% de todos los pacientes con enanismo acondroplásico los progenitores son normales y la enfermedad se debe a una mutación nueva.

10. ¿Qué es la osteogénesis imperfecta (OI)?

Conocida también como la «enfermedad de los huesos frágiles», la OI no es realmente una sola enfermedad. Existen cuatro formas y todas ellas están relacionadas con la mutación de los genes que codifican las cadenas del colágeno tipo I. Los defectos en la síntesis del colágeno tipo I causan osteopenia y hacen que los huesos sean débiles y frágiles.

11. ¿Cómo se manifiesta la OI?

Las formas graves de la OI, como la OI tipo II, pueden dar lugar a fracturas múltiples durante la vida fetal y son generalmente mortales. Las formas más leves de la OI pueden cursar con detención del crecimiento e incremento de la fragilidad de los huesos, lo que hace que las personas afectadas presenten fracturas incluso tras traumatismos mínimos.

12. ¿Cuáles son las manifestaciones extraesqueléticas típicas de la osteogénesis imperfecta?

Pueden verse afectados todos los tejidos que contienen colágeno tipo I, que existe realmente en cantidades variables en la mayor parte de los órganos. Sin embargo, estos defectos son generalmente inaparentes. Las alteraciones visibles son las escleróticas azules y los defectos dentarios. Las alteraciones de la audición son frecuentes debido a la existencia de problemas en los oídos medio e interno.

13. Señale las causas del enanismo.

▪ Defectos en la formación del hueso, tales como la acondroplasia y la osteogénesis imperfecta, así como diversas mucopolisacaridosis.

▪ Alteraciones hipofisarias relacionadas con la secreción de la hormona de crecimiento.

▪ Deficiencia del receptor de la hormona de crecimiento (enanismo de tipo Laron).

▪ Deficiencia de hormonas tiroideas (cretinismo).

14. ¿Qué es la osteopetrosis?

La osteopetrosis, o enfermedad del hueso marmóreo, es un trastorno genético caracterizado por un engrosamiento anómalo de los huesos. Está relacionada con algún defecto no del todo definido en la función de los osteoclastos, que no reabsorben el hueso. Los huesos crecen pero no son remodelados y, en última instancia, el tejido óseo ocupa el espacio de la médula ósea. Estos huesos son frágiles y se fracturan con facilidad. Es frecuente la anemia secundaria a la ocupación de la médula ósea hematopoyética por el hueso esclerótico.

15. Defina qué es la osteopenia.

Osteopenia (literalmente, «falta de hueso») es un término radiológico que se utiliza para señalar la disminución de la cantidad de hueso visible en las radiografías. Puede ser un problema congénito o adquirido y se refiere a un elevado número de enfermedades como la osteogénesis imperfecta, la osteoporosis y la osteomalacia.

16. ¿Qué es la osteoporosis?

La osteoporosis (literalmente, «incremento de la porosidad de los huesos») es una forma de osteopenia caracterizada por la disminución de la masa ósea. Puede ser localizada (p. ej., en un miembro inmovilizado en una escayola tras una fractura) o generalizada (p. ej., en las mujeres posmenopáusicas).

Puntos Clave: Trastornos Metabólicos ☑

1. La osteoporosis es la forma más frecuente de pérdida de la masa ósea (osteopenia).
2. La osteomalacia está relacionada con la deficiencia de vitamina D.
3. Hay varias hormonas que afectan a los huesos, pero la hormona paratiroidea es la que influye con mayor intensidad en la formación, el mantenimiento y la reabsorción el hueso.

17. Señale las diferencias existentes entre la osteoporosis primaria y la osteoporosis secundaria.

La osteoporosis primaria es un cuadro acelerado de pérdida de masa ósea relacionado con la edad y puede aparecer sin razones obvias o bien definidas. La osteoporosis secundaria está relacionada con diversos trastornos metabólicos, endocrinos o nutricionales. Son ejemplos típicos de osteoporosis secundaria:

- Deficiencias endocrinas, tales como el hipogonadismo, la anorexia nerviosa y la insuficiencia ovárica.
- Hiperfunción endocrina, como el hipercortisolismo, el hipertiroidismo y el hiperparatiroidismo.
- Enfermedades gastrointestinales con malabsorción.
- Tumores malignos de la médula ósea como el mieloma múltiple, los linfomas y los carcinomas metastásicos.
- Fármacos: corticoides, heparina, medicamentos de quimioterapia, ciclosporina y antiepilépticos.
- Alcoholismo.

18. ¿Cuáles son los factores de riesgo para la osteoporosis?

▪ **Edad:** la osteoporosis es una enfermedad relacionada con la edad y su incidencia aumenta en la vejez.

▪ **Factores genéticos:** la osteoporosis afecta a grupos familiares y se considera una enfermedad multifactorial. Las personas con huesos delgados y un esqueleto pequeño tienen más posibilidades de desarrollar osteoporosis que aquellas que presentan un esqueleto grande (masa ósea máxima).

▪ **Sexo:** las mujeres muestran una susceptibilidad a la osteoporosis mayor que los varones.

▪ **Hormonas:** la deficiencia de estrógenos durante el período posmenopáusico acelera la osteoporosis. El tratamiento estrogénico sustitutivo puede retrasar la aparición de la osteoporosis.

▪ **Estado nutricional:** el calcio y la vitamina D son esenciales para el mantenimiento del esqueleto; la deficiencia de estos nutrientes facilita la osteoporosis.

▪ **Actividad física:** la disminución de la actividad física potencia la osteoporosis.

▪ **Factores ambientales:** el consumo de cigarrillos y el abuso del alcohol potencian la osteoporosis.

19. ¿Es la osteoporosis primaria una entidad única?

La osteoporosis primaria no es una entidad patológica única. Hay dos tipos distintos de osteoporosis primaria:

- La osteoporosis primaria tipo 1 afecta característicamente a las mujeres posmenopáusicas. Se debe al incremento en la actividad de los osteoclastos en relación con la disminución de las concentraciones circulantes de estrógenos. La disminución de los estrógenos se asocia a un incremento en la liberación de citocinas, como interleucina (IL)-1 y IL-6, que estimulan a los osteoclastos.
- La osteoporosis primaria tipo 2, también denominada osteoporosis senil, afecta tanto a los varones como a las mujeres. Se desconoce su patogenia. La disminución de la masa ósea en esta forma de atrofia del tejido óseo no está relacionada con el incremento en la actividad osteoclástica y la causa de la misma es prácticamente desconocida.

20. ¿Qué huesos están afectados con mayor frecuencia por osteoporosis?

La osteoporosis tipo 1 (posmenopáusica) afecta principalmente a huesos que muestran un componente importante de tejido óseo esponjoso, tales como los cuerpos vertebrales. Así, las fracturas por compresión de los cuerpos vertebrales son frecuentes en este trastorno.

La osteoporosis tipo 2 (senil) da lugar a un adelgazamiento de la porción cortical de los huesos largos, que se vuelven frágiles. En esta forma de osteoporosis son frecuentes las fracturas por sobrecarga de los huesos que soportan el peso corporal, especialmente el fémur.

21. ¿Cómo se diagnostica clínicamente la osteoporosis?

En la mayor parte de los casos, la osteoporosis es asintomática y el diagnóstico de la enfermedad se suele realizar de manera incidental en el transcurso del estudio de alguna otra enfermedad o tras una fractura ósea. El radiólogo puede reconocer la osteopenia cuando la pérdida de masa ósea supera el 30-40% de la masa ósea total. La osteopenia no siempre se debe a osteoporosis; la osteomalacia también puede dar lugar a alteraciones radiológicas similares. Por tanto, para el establecimiento del diagnóstico de osteoporosis es necesario determinar la densidad ósea mediante pruebas complementarias. Estos métodos (p. ej., la absorciometría con la energía de un fotón único) no se suelen utilizar excepto en el contexto de estudios de investigación realizados en centros altamente especializados.

22. ¿Causa la osteoporosis alteraciones bioquímicas que se puedan detectar en el laboratorio clínico?

Las pruebas analíticas típicas que se utilizan en el estudio de las enfermedades óseas suelen tener resultados normales en la osteoporosis. Por ello, lo habitual en esta enfermedad es que las concentraciones séricas de calcio, fosfato, hormona paratiroidea y fosfatasa alcalina sean normales.

23. ¿Se puede diagnosticar histológicamente la osteoporosis en la biopsia ósea?

La biopsia ósea es diagnóstica en la osteoporosis avanzada. En estos casos, las trabéculas óseas son más delgadas de lo normal debido a una pérdida uniforme de los componentes minerales y no minerales (osteoide) del hueso. Por desgracia, dadas las grandes variaciones existentes en el aspecto de las trabéculas óseas normales, el diagnóstico histológico de la osteoporosis leve no se puede realizar con tanta facilidad.

24. ¿Qué es la osteomalacia?

La osteomalacia (literalmente, «reblandecimiento de los huesos») es un trastorno metabólico caracterizado por la mineralización insuficiente del osteoide. En los niños, la osteomalacia se denomina raquitismo.

25. ¿Cuál es la causa de la osteomalacia?

La causa más frecuente de la osteomalacia es la deficiencia de vitamina D secundaria a deficiencias nutricionales o a exposición insuficiente a la luz solar, que es necesaria para la producción endógena de la vitamina D en la piel. Otras causas son las siguientes:

- Alteraciones del metabolismo de la vitamina D (p. ej., deficiencia de receptores de vitamina D o deficiencia de 1-hidroxilasa, una enzima que transforma la 25(OH)2 vitamina D de los riñones en la forma activa 1,25(OH)2).
- Estados de deficiencia de fosfatos que se observan en algunos errores innatos del metabolismo, como el síndrome de Fanconi renal (pérdidas renales de fosfatos, aminoácidos y glucosa).
- Fosfaturia paraneoplásica asociada a la presencia de un tumor.
- Mineralización insuficiente del osteoide por una deficiencia genética de la fosfatasa alcalina (hipofosfatasia congénita).

26. Exponga las características histológicas de la osteomalacia.

En la osteomalacia, las trabéculas óseas tienen un grosor normal pero muestran una calcificación incompleta. La parte central de las trabéculas está calcificada normalmente, pero la parte periférica está constituida por osteoide no calcificado. Estas bandas de osteoide no calcificado están revestidas por numerosos osteoblastos.

27. ¿Cuáles son las alteraciones analíticas clínicas más importantes en la osteomalacia?

La deficiencia de vitamina D se asocia inicialmente a la disminución de las concentraciones sanguíneas de calcio y fosfato, con normalidad de las de la hormona paratiroidea (PTH). El incremento de la PTH compensador que se produce más adelante puede aumentar las concentraciones sanguíneas de fosfato. El aumento de la actividad de los osteoblastos se asocia a una elevación de la concentración sanguínea de fosfatasa alcalina.

28. ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas de la osteomalacia?

Los síntomas clínicos de la osteomalacia son inespecíficos y consisten generalmente en dolor esquelético profundo de carácter vago, deformidad gradual de los huesos que soportan el peso corporal (p. ej., el fémur y la tibia) y predisposición a las fracturas. En la radiología se observan osteopenia y bandas radiotransparentes (seudofracturas o zonas de Looser). Los cuerpos vertebrales son característicamente bicóncavos debido a la compresión central que ejercen los discos intervertebrales sobre las vértebras reblandecidas. A diferencia de la osteoporosis, que es un trastorno irreversible, las alteraciones de la osteomalacia se pueden revertir mediante la suplementación de la dieta con cantidades adecuadas de vitamina D y a través de la normalización del metabolismo del calcio.

29. ¿Cómo influye el hiperparatiroidismo en los huesos?

El hiperparatiroidismo se asocia a un incremento de la reabsorción ósea y a la sustitución de las trabéculas óseas por tejido fibroso. Histológicamente, los huesos afectados contienen un número aumentado de osteoclastos. Estas células multinucleadas son más prominentes en el interior de las lagunas (es decir, en las invaginaciones de las trabéculas óseas que presentan reabsorción). Las trabéculas debilitadas se fracturan y causan hemorragia. Así, el tejido fibroso que sustituye al hueso no contiene solamente fibroblastos, sino también macrófagos cargados de hemosiderina.

30. ¿Las lesiones óseas del hiperparatiroidismo son localizadas o difusas?

A pesar de que la hormona paratiroidea actúa sobre todo el esqueleto, algunos huesos reaccionan frente a la misma de manera más prominente que otros. Por tanto, las alteraciones esqueléticas son difusas pero localmente pueden aparecer en forma de lesiones ocupantes de espacio o de destrucción quística del hueso. Hay tres procesos patológicos que se puedan reconocer característicamente:

- **Osteítis fibrosa:** el tejido fibroso sustituye a las trabéculas óseas en numerosos huesos o en todo el esqueleto.
- **Osteítis fibrosoquística (enfermedad de von Recklinghausen):** lesiones quísticas causadas por la reabsorción intensa del hueso cortical con expansión quística subsiguiente del defecto óseo.
- **Tumor pardo del hiperparatiroidismo:** proliferaciones de osteoclastos expansivas y en forma de lesiones ocupantes de espacio, con características similares a las del tumor de células gigantes óseo. Hoy en día los tumores pardos del hiperparatiroidismo son infrecuentes debido tanto a su diagnóstico temprano como a su tratamiento más adecuado.

31. ¿En qué zonas se reconocen mejor las alteraciones causadas por el hiperparatiroidismo?

El hiperparatiroidismo da lugar a la reabsorción del hueso cortical, que se ve afectado más que el hueso esponjoso. Las alteraciones más típicas se observan en las falanges medias de los dedos índice y medio.

32. ¿Qué es la osteodistrofia renal?

El término de osteodistrofia renal se utiliza para describir un conjunto de alteraciones que se observan en los huesos de los pacientes que sufren insuficiencia renal crónica. No es una entidad patológica única y el diagnóstico se suele realizar a través de correlacionar los hallazgos clínicos, radiológicos, analíticos y anatomopatológicos.

33. ¿Cuáles son las características anatomopatológicas de la osteodistrofia renal?

En la mayor parte de los casos, las alteraciones óseas constituyen una combinación de las que se observan en la osteomalacia y en el hiperparatiroidismo. En la osteodistrofia renal dinámica también hay osteoporosis. En algunos casos se observa una osteosclerosis intensa que alterna con osteoporosis, un patrón descrito por los radiólogos británicos como «en costura de jersey de rugby».

34. ¿Por qué presentan alteraciones óseas los pacientes tratados mediante diálisis renal crónica?

Los pacientes tratados con diálisis renal crónica muestran depósitos de aluminio y hierro en los huesos. El aluminio, que procede de las soluciones de diálisis, inhibe la mineralización del osteoide y contribuye a la osteomalacia. En estos pacientes también se observan depósitos de material amiloide procedente de la microglobulina β2.

35. ¿Qué es la enfermedad de Paget del hueso?

La enfermedad de Paget del hueso (también denominada osteítis deformante) es un trastorno de etiología desconocida caracterizado por alteraciones en la remodelación ósea y por aumento de grosor de los huesos. Mediante microscopia electrónica se han observado partículas víricas en las células óseas, pero se desconoce la significación de este hallazgo.

36. ¿Cuál es la incidencia de la enfermedad de Paget?

Aproximadamente, el 1% de todos los varones de raza blanca mayores de 50 años muestra algún signo de enfermedad de Paget; sin embargo, esta enfermedad es infrecuente en otras razas. La importancia de la enfermedad de Paget radica en el hecho de que es uno de los factores predisponentes al sarcoma óseo en el adulto.

37. Explique cuál es la evolución de las alteraciones óseas en la enfermedad de Paget.

La enfermedad de Paget evoluciona a través de tres fases:

- Fase osteolítica, caracterizada por el incremento de la actividad osteoclástica.
- Fase mixta osteoclástica y osteoblástica mixta.
- Osteosclerosis o fase terminal.

Únicamente son patognomónicas las características histológicas de la tercera fase. En esta fase, el hueso muestra un patrón típico en mosaico con osteonas de gran volumen constituidas por hueso inmaduro y amorfo con un patrón en «puzzle o rompecabezas».

38. ¿Cuáles son las características clínicas de la enfermedad de Paget?

La enfermedad de Paget es generalmente asintomática y se descubre de manera incidental por detectarse un engrosamiento de los huesos en pacientes que son evaluados radiológicamente por otros motivos o tras la observación de un incremento de causa desconocida en la concentración sanguínea de la fosfatasa alcalina. La enfermedad puede ser monostótica o poliostótica (afectar a uno o varios huesos). El hueso aumentado de grosor puede dar lugar a un aumento de tamaño de la cabeza (p. ej., el paciente ya no se puede colocar una gorra o un sombrero), a sordera o alteraciones visuales (debidas a la compresión de los nervios craneales), o a ciática (por compresión de las raíces nerviosas lumbares). A pesar de que los huesos están aumentados de grosor, son frágiles y muestran tendencia a las fracturas (fracturas en «barra de tiza»). Son frecuentes las piernas arqueadas. La mayor parte de los resultados analíticos (incluyendo las concentraciones séricas de calcio, fosfato y hormona paratiroidea) están dentro de los límites de la normalidad, pero las concentraciones sanguíneas de fosfatasa alcalina están elevadas. La orina puede mostrar cantidades incrementadas de calcio en la fase osteolítica de la enfermedad.

El osteosarcoma muestra una incidencia mayor en los pacientes con enfermedad de Paget. En la forma poliostótica de la enfermedad de Paget, el osteosarcoma puede ser multifocal.

39. Describa la utilidad de los datos analíticos clínicos en el diagnóstico de las enfermedades óseas metabólicas.

El laboratorio clínico desempeña un papel de gran importancia en el estudio de las enfermedades óseas que cursan radiológicamente con osteopenia o con la combinación de osteopenia y osteosclerosis. El estudio analítico completo del paciente requiere información sobre las concentraciones séricas de calcio, fosfato y fosfatasa alcalina; además, se deben realizar pruebas más caras como la determinación de las concentraciones de PTH y de vitamina D en la sangre. Los hallazgos característicos se recogen en la tabla 20-1.

TABLA 20-1 Hallazgos analíticos en las enfermedades metabólicas óseas

	Calcio	**Fosfato**	**Fosfatasa alcalina**	**PTH**	**Vitamina D**
Osteoporosis	N	N	N	N	N
Osteomalacia	Bajo	Alto o bajo	Alta	N	Baja/N
Hiperparatiroidismo	Alto	Bajo	N o alta	Alta	N
Osteodistrofia renal	N o bajo	Alto	Alta	Alta	N

N, normal; *PTH,* hormona paratiroidea.

Fracturas

40. ¿Se deben todas las fracturas a traumatismos?

La mayor parte de las fracturas, aunque no todas, se debe a un traumatismo obvio, debido a una caída o a la aplicación de una fuerza externa. Las fracturas relacionadas con traumatismos de grado menor o inaparente (p. ej., las lesiones por marchas prolongadas y de tipo deportivo) se denominan fracturas por sobrecarga. Las fracturas que aparecen en huesos con alteraciones patológicas, durante el desarrollo de una actividad normal y que aparentemente no están relacionadas con traumatismo se denominan fracturas patológicas.

41. Indique tres ejemplos de fracturas patológicas.

- Fracturas del fémur infiltrado por un tumor.
- Fracturas de los huesos de la pierna en la enfermedad de Paget.
- Fracturas por compresión vertebral en la osteoporosis.

42. ¿Qué diferencias hay entre las fracturas completas y las fracturas incompletas?

Las fracturas completas son aquellas en las que los fragmentos de hueso se separan entre sí. Lasfracturas conminutas son fracturas completas en las que el hueso se rompe en numerosos fragmentos. Las fracturas con desplazamiento son aquellas en las que los segmentos del hueso fracturado se desplazan y dejan de estar alineados. En las fracturas incompletas no se pierde la continuidad de los fragmentos del hueso fracturado; se denominan también fracturas «en tallo verde». Las fracturas en espiral de los huesos largos son otra forma de fractura incompleta.

43. ¿Qué diferencias hay entre las fracturas cerradas y las fracturas abiertas?

- **Fractura cerrada (simple):** el tejido blando y la piel que cubren a la fractura están intactos.
- **Fractura abierta (complicada):** la zona de solución de continuidad de la fractura se comunica con el exterior y generalmente se acompaña de infección.

44. ¿Qué es un callo?

El término de callo es la denominación latina de un endurecimiento de la piel, tal como el que aparece en un pie traumatizado de manera constante por un calzado excesivamente ajustado. Este mismo término se utiliza en patología ósea para denominar el endurecimiento del tejido conjuntivo que rellena una solución de continuidad entre los fragmentos óseos en los casos de fractura.

45. ¿Cómo curan las fracturas óseas?

La curación de las fracturas óseas es un proceso continuado que se puede dividir en tres fases:

- **Callo provisional (procallo):** se forma durante la primera semana de evolución de la fractura y está constituido por tejido de granulación, cartílago recién formado y osteoide. Su configuración es característicamente fusiforme y rellena el defecto causado por la fractura, aunque también protruye sobre los bordes de los fragmentos óseos fracturados.
- **Callo fibrocartilaginoso:** se forma durante la segunda semana a partir del procallo y consiste en una matriz colágena abundante con cartílago y osteoide en proceso de calcificación.
- **Callo fibroóseo:** está constituido por trabéculas óseas dispuestas aleatoriamente y rodeadas por tejido conjuntivo. Con el paso del tiempo, las trabéculas óseas se reforman y realinean para reproducir el hueso preexistente que se perdió con la fractura.

46. ¿Qué es la osteonecrosis?

Osteonecrosis es un término clínico que se utiliza para indicar una zona localizada de hueso muerto secundaria a un infarto. Así, esta lesión también se denomina necrosis avascular, un término que destaca el hecho de que estas lesiones no se deben a infección; también se denomina necrosis aséptica.

Se pueden observar focos de osteonecrosis en muchas localizaciones y estos focos pueden ser solitarios o múltiples. Según cuál sea su localización anatómica, los focos de osteonecrosis pueden clasificarse como:

- **Medulares:** afectan a la médula ósea y al tejido óseo esponjoso interno de los huesos largos y cortos.
- **Corticales:** afectan a la corteza subcondral o subperióstica de los huesos largos.

47. ¿Cuáles son las causas principales de la osteonecrosis?

A pesar de que se asume que la osteonecrosis se debe a isquemia, su causa real no es evidente en la mayor parte de los casos y en ellos se considera que la enfermedad es idiopática. Por ejemplo, no sabemos las razones por las que los alcohólicos crónicos desarrollan osteonecrosis de la cabeza del fémur. La osteonecrosis idiopática obliga a la realización anual de aproximadamente 50.000 sustituciones quirúrgicas de la cabeza femoral en Estados Unidos.

La osteonecrosis idiopática en los niños y los adolescentes se denomina a menudo con epónimos clínicos; por ejemplo, la osteonecrosis de la cabeza femoral que se observa característicamente en los niños de 3-10 años de edad se conoce con el nombre de enfermedad de Legg-Calvé-Perthes. La osteonecrosis del tubérculo epifisario de la tibia se denomina enfermedad de Osgood-Schlatter.

48. ¿Cuáles son las causas identificables más importantes de la osteonecrosis?

- Traumatismos.
- Corticoides.
- Radioterapia.
- Enfermedades sistémicas como la anemia drepanocítica, el lupus eritematoso sistémico, la policitemia y la gota.
- Embolia (p. ej., tromboembolia o embolia por aire en la enfermedad por descompresión).

49. ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas de la osteonecrosis?

Los síntomas clínicos dependen de la localización del infarto. Los focos subcondrales y subperiósticos de osteonecrosis causan dolor y pueden dar lugar a la fractura de los huesos afectados. El hueso necrótico subperióstico es sustituido por trabéculas óseas recién formadas en un proceso denominado sustitución progresiva. El hueso subcondral muestra una curación lenta y el cartílago que recubre al hueso necrótico puede desprenderse de manera que sus fragmentos quedan flotando en el espacio articular. Estas alteraciones predisponen a la artrosis. Los infartos medulares suelen ser asintomáticos y se descubren sólo de manera incidental en los estudios radiológicos realizados por otras razones.

Osteomielitis

50. ¿Qué es la osteomielitis?

La osteomielitis es una inflamación de los huesos y se debe con mayor frecuencia a bacterias. Se produce por:

- Implantación directa de las bacterias en el hueso, debida a traumatismo, heridas penetrantes o cirugía.
- Diseminación hematógena de la infección existente en otra localización y también en el transcurso de una sepsis. (Los drogadictos muestran tendencia a la osteomielitis hematógena; los focos asépticos [avasculares] de la osteonecrosis se pueden infectar, sobre todo en los niños con anemia drepanocítica.)
- Extensión local a partir de una articulación infectada o de tejidos blandos con infección (es la forma menos frecuente de infección).
- Diseminación de una infección dentaria. (Las infecciones de la mandíbula o el maxilar, generalmente en forma de absceso periodontal, son una forma frecuente de osteomielitis.)

51. Señale los microorganismos que causan osteomielitis con mayor frecuencia.

▪ El *Staphylococcus aureus* es la causa más frecuente de osteomielitis. Es el microorganismo que causa con mayor frecuencia osteomielitis hematógena en los niños y los adolescentes, y también es la causa más frecuente de infección ósea posquirúrgica.

▪ La infección mixta se observa característicamente tras un traumatismo o una herida ósea penetrante.

▪ La infección por *Salmonella* es frecuente en los pacientes con anemia drepanocítica.

▪ La infección por *Mycobacterium tuberculosis* puede complicar la tuberculosis pulmonar, aunque es infrecuente en Estados Unidos.

Puntos Clave: Fracturas E Inflamación ☑

1. La mayor parte de las fracturas se debe a traumatismos o sobrecarga, pero en algunos casos también se debe a procesos patológicos endógenos de los huesos (fracturas patológicas).
2. La osteonecrosis puede tener muchas causas, pero lo más habitual es que sea consecuencia de un infarto isquémico (también se denomina necrosis aséptica).
3. La inflamación de los huesos se debe con mayor frecuencia a bacterias que alcanzan el hueso por vía hematógena o mediante implantación directa en el transcurso de un traumatismo.

52. ¿Qué huesos son los afectados con mayor frecuencia por la osteomielitis?

Puede estar infectado cualquier hueso. Si excluimos las infecciones dentarias mandibulares y las infecciones postraumáticas, los huesos infectados con mayor frecuencia son los huesos largos de las extremidades y las vértebras.

53. ¿Cuál es la patogenia de la osteomielitis aguda?

La infección hematógena típica se inicia con mayor frecuencia en la porción metafisaria de los huesos largos en fase de crecimiento. Las bacterias alcanzan el hueso a través de las arterias nutricias y se localizan en las placas de crecimiento que están ricamente vascularizadas; después, a partir de estas zonas salen hacia los espacios intersticiales. La zona de infección atrae neutrófilos y toda el área presenta edema. A consecuencia de las limitaciones de espacio y de la estructura rígida del hueso, el exudado existente en el interior de la cavidad ósea comprime los capilares e impide la entrada de sangre, lo que da lugar a necrosis isquémica del hueso infectado y facilita la formación de un absceso intraóseo. El material purulento se puede diseminar a través de los canales de Havers o bien puede penetrar hasta el periostio, lo que compromete adicionalmente la vascularización sanguínea del hueso infectado. Se puede producir un absceso de tamaño grande y en estos casos el material purulento se disemina hacia los tejidos blandos adyacentes. Pueden aparecer fístulas de drenaje en la superficie de la piel o en la cavidad articular.

54. ¿Cuál es la patogenia de la osteomielitis crónica?

La osteomielitis crónica se debe a una infección aguda supurativa ya curada o bien persistente. Las enzimas líticas liberadas por las células inflamatorias crean canales a través del hueso, lo que da lugar a la formación de fragmentos óseos que, en última instancia, se desprenden de la masa ósea principal. Estos fragmentos de hueso muerto, denominados en conjunto secuestro, pueden flotar en el interior de la cavidad del absceso. La pared de la cavidad del absceso está constituida por hueso recién formado, que se denomina involucro. Las fístulas que drenan hacia la superficie corporal el pus procedente del absceso se denominan cloacas. El absceso óseo crónico completamente rodeado por hueso esclerótico se denomina absceso de Brodie.

55. Señale cuáles son las complicaciones más importantes de la osteomielitis crónica.

- **Deformidades de los huesos:** por ejemplo, la espondilitis tuberculosa (osteomielitis con afectación de la columna vertebral, también denominada enfermedad de Pott) puede dar lugar a una deformidad en joroba.
- **Fracturas patológicas:** los huesos lesionados tienden a fracturarse tras traumatismos mínimos.
- **Efectos sistémicos:** consisten en fiebre, fatiga, leucocitosis e incremento de la velocidad de sedimentación eritrocitaria.
- **Amiloidosis:** tal como ocurre en otras infecciones supurativas crónicas, la osteomielitis crónica puede estimular la producción de proteína sérica asociada al amiloide (SAAP, *serum amyloid-associated protein*), que se deposita en los riñones, el hígado, los vasos sanguíneos y otras localizaciones típicas de la amiloidosis secundaria.
- **Carcinoma epidermoide:** con el paso del tiempo, la piel de los bordes de las fístulas que drenan el pus procedente del hueso infectado puede desarrollar una transformación maligna.

56. ¿Cómo se clasifican los tumores óseos?

De la misma forma que en los demás órganos, los tumores óseos se clasifican según su comportamiento biológico en benignos y malignos. Los tumores benignos son más frecuentes que los malignos. Muchos tumores benignos son pequeños y asintomáticos (p. ej., el osteocondroma) y ni siquiera se llegan a reconocer clínicamente. Los tumores malignos pueden ser primarios o metastásicos. Las metástasis en los huesos son más frecuentes que los tumores óseos malignos primarios. Según su célula de origen y sus características histológicas, los tumores óseos primarios se pueden clasificar en los grupos siguientes:

- Tumores constituidos por células formadoras de hueso (p. ej., osteoma, osteoblastoma y osteosarcoma).
- Tumores constituidos por células formadoras de cartílago (p. ej., cordoma y condrosarcoma).
- Tumores constituidos por células osteoclásticas (p. ej., tumor de células gigantes).
- Tumores constituidos por células fibroblásticas (p. ej., fibrosarcoma e histiocitoma fibroso maligno).
- Tumores constituidos por células indiferenciadas (p. ej., sarcoma de Ewing).
- Tumores constituidos por células hematopoyéticas y linfoides (p. ej., mieloma múltiple, leucemia y linfoma).

57. ¿Cómo se diagnostican los tumores óseos?

La mayor parte de los tumores óseos se diagnostican a partir de los síntomas locales que causan, tales como el dolor por compresión nerviosa o la aparición de una zona localizada de aumento de volumen en las extremidades. El estudio diagnóstico adicional del paciente lo realiza un equipo diagnóstico en el que participan un traumatólogo, un radiólogo y un anatomopatólogo. En función de ello, los tumores óseos sólo se pueden diagnosticar a través de la correlación de los datos siguientes:

- Datos clínicos, como la edad, el sexo del paciente, los antecedentes familiares, las enfermedades previas y la localización del tumor.
- Hallazgos radiológicos, que indican si el tumor es con mayor probabilidad benigno o maligno.
- Datos histopatológicos, que son esenciales para determinar si el tumor es benigno o maligno, ytambién para determinar si el tumor está constituido por células formadoras de hueso o cartílago o por células de otro tipo.

58. Señale cuáles son los datos más importantes para el diagnóstico de los tumores óseos.

- **Edad:** la mayor parte de los tumores óseos aparece en personas de un segmento de edad concreto. Por ejemplo, el osteosarcoma y el sarcoma de Ewing son tumores de la niñez y la adolescencia, mientras que el condrosarcoma afecta generalmente a pacientes mayores de 40 años de edad.
- **Localización anatómica:** por ejemplo, el osteosarcoma afecta predominantemente a los huesos largos de las extremidades, mientras que el condrosarcoma suele afectar al esqueleto axial (es decir, a los huesos de la pelvis, los hombros y las vértebras).
- **Parte del hueso afectada por el tumor:** por ejemplo, el osteosarcoma tiende a localizarse en la metáfisis de los huesos largos, mientras que el sarcoma de Ewing afecta a la diáfisis.

Véase la figura 20-2.

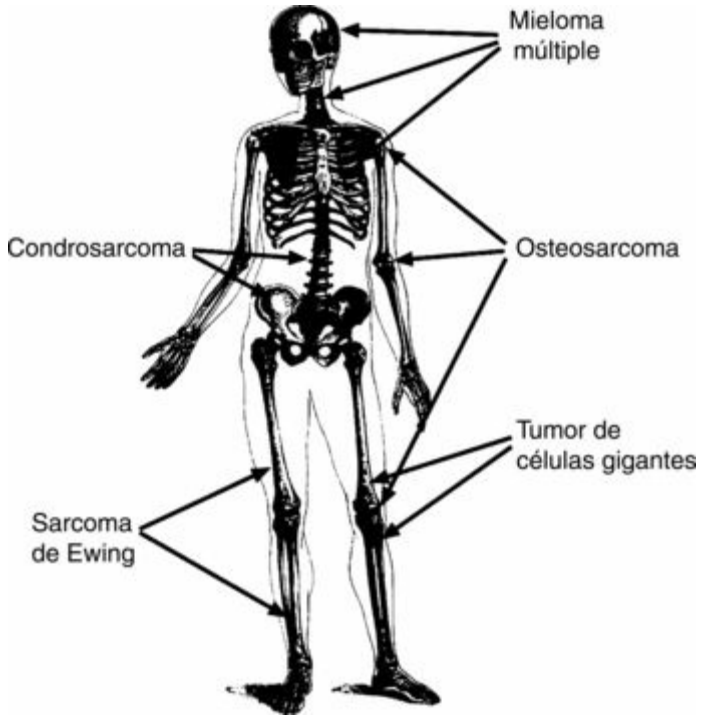


Figura 20-2. Localizaciones más frecuentes de algunos tumores óseos.

Puntos Clave: Tumores Óseos ☑

1. El osteosarcoma es el tumor óseo maligno más frecuente en los niños y los jóvenes, y se origina típicamente en la metáfisis de los huesos largos.
2. El condrosarcoma es el tumor óseo maligno más frecuente en los adultos y afecta principalmente al esqueleto axial.

3. El sarcoma de Ewing es un tumor originado en células medulares indiferenciadas que se inicia característicamente en la diáfisis de los huesos largos en personas jóvenes.

59. ¿Qué tumores se originan con mayor frecuencia en las epífisis de los huesos largos?

Las epífisis de los huesos largos constituyen la localización de origen más frecuente de los tumores de células gigantes de los huesos.

60. ¿Qué tumores se originan con mayor frecuencia en las metáfisis de los huesos largos?

El osteosarcoma es el tumor maligno que se origina con mayor frecuencia en la metáfisis de los huesos largos. El fibroma no osificante es el tumor benigno que se origina con mayor frecuencia en esta localización. Hay otros tumores formadores de hueso y formadores de cartílago que pueden iniciarse en las metáfisis, pero son menos frecuentes.

61. Señale los tipos de tumores que se originan con mayor frecuencia en las diáfisis de los huesos largos.

El sarcoma de Ewing es el tumor que se origina con mayor frecuencia en las diáfisis de los huesos largos de los niños. Los tumores malignos que afectan a la diáfisis en los adultos son más a menudo metástasis por tumores malignos de otros órganos.

62. ¿Qué tumores se originan con mayor frecuencia en los huesos cortos de las manos y los pies?

Los encondromas son los tumores óseos más frecuentes en estas localizaciones. Se diagnostican característicamente en pacientes de 20 a 50 años de edad, con mayor frecuencia en varones que en las mujeres. Los encondromas se pueden extirpar quirúrgicamente con facilidad, pero algunos recidivan. Los encondromas múltiples pueden aparecer en el contexto de algunos síndromes familiares, como la enfermedad de Ollier (encondromatosis, típicamente unilateral) o el síndrome de Mafucci (asociado a hemangiomas múltiples). Los encondromas múltiples presentan riesgo de malignización, a diferencia de lo que ocurre con los encondromas solitarios de los huesos pequeños, que sólo sufren transformación maligna de manera excepcional.

63. ¿Cuáles son los tumores benignos más frecuentes de los huesos?

El osteocondroma es una especie de protrusión pequeña de hueso cubierta por cartílago y representa el tumor benigno más frecuente. Dado que muchos de estos tumores no son detectados clínicamente, se desconoce su incidencia precisa.

También denominado exostosis, este tumor benigno aparece generalmente en forma de una protrusión con configuración de seta o paraguas en los bordes laterales de las metáfisis de los huesos largos. Se suele localizar alrededor de la articulación de la rodilla en los adultos jóvenes. A pesar de que inicia su crecimiento durante la niñez, habitualmente alcanza un tamaño que es clínicamente aparente durante la adolescencia tardía. Estas lesiones son «bultos» de crecimiento lento que pueden llegar a ser dolorosos debido a compresión nerviosa o a fractura.

64. Defina el osteoma.

El osteoma es un tumor óseo benigno y solitario que afecta a los huesos de la cabeza. La mayor parte de estos casos corresponde realmente a alteraciones del desarrollo, más que a tumores. Estos tumores crecen lentamente y no suelen causar síntomas. Histológicamente son indistinguibles del hueso normal. El osteoma se asocia a pólipos colónicos en el síndrome de Gardner familiar.

65. ¿Qué tipo de lesión es el fibroma no osificante?

El fibroma no osificante es un tumor fibroblástico benigno que se origina en la corteza subperióstica de la metáfisis de los huesos largos, característicamente en el tercio distal del fémur y en el tercio proximal de la tibia. Estos tumores se originan en defectos fibrosos corticales, que son alteraciones del desarrollo y que se demuestran radiológicamente en al menos el 30-40% de los niños. La mayor parte de los fibromas no osificantes se diagnostica mediante radiología en los adolescentes o los adultos jóvenes y se puede curar mediante legrado.

66. Señale los factores de riesgo principales para el osteosarcoma.

En la mayor parte de los casos, el osteosarcoma aparece en personas que carecen de factores predisponentes. En una pequeña proporción de casos (los denominados osteosarcomas secundarios) existen factores de riesgo identificables, como los siguientes:

- **Mutación o deleción del gen retinoblastoma (Rb-1):** el osteosarcoma presenta una incidencia mayor en los adolescentes que sufrieron retinoblastoma cuando eran lactantes o niños pequeños.
- **Radioterapia o exposición a isótopos radiactivos:** el ejemplo mejor conocido es la epidemia de osteosarcoma que tuvo lugar a principios del siglo XX en las mujeres que pintaban las esferas de los relojes con fósforo radiactivo. Estas mujeres chupaban los cepillos que utilizaban para pintar las esferas de los relojes y presentaban una acumulación de fósforo radiactivo en los huesos maxilares, con desarrollo posterior de osteosarcoma.
- **Enfermedad de Paget:** la mayor parte de los osteosarcomas que afectan a personas de edad avanzada se observan en pacientes con enfermedad de Paget. Se desconocen las razones de esta asociación.

67. Señale los aspectos más importantes del osteosarcoma.

▪ Es el tumor óseo primario maligno más frecuente.

▪ Su incidencia máxima se observa durante la segunda década de la vida.

▪ Se origina preferentemente en las metáfisis de los huesos largos de las extremidades.

▪ Aproximadamente, el 60% de los casos se localiza alrededor de la articulación de la rodilla.

▪ Infiltra localmente y causa metástasis hematógenas en los pulmones.

▪ Es un tumor de grado elevado de malignidad. (Muestra una mortalidad elevada si no se trata; la quimioterapia combinada con la cirugía es curativa en el 80% de los tumores que afectan a niños y adolescentes; el osteosarcoma que aparece en edades avanzadas responde peor al tratamiento. V. fig. 20-3.)

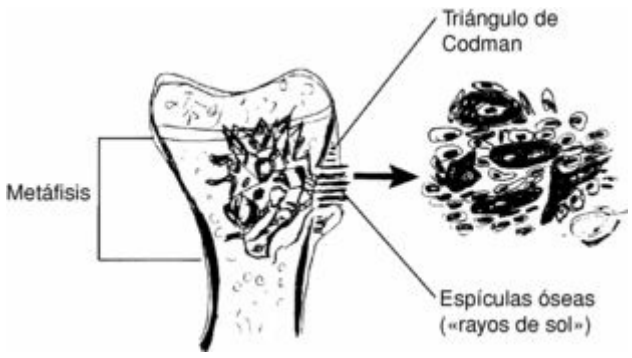


Figura 20-3. Osteosarcoma. En el esquema se observa un tumor de configuración irregular que ocupa la metáfisis y que erosiona el hueso cortical. El triángulo de Codman representa una elevación del periostio por efecto del tumor. Las espículas óseas formadas por las células malignas hacen que los bordes del tumor se extiendan hasta el tejido blando adyacente dando lugar al aspecto en «rayos de sol». En el estudio macroscópico y radiológico, el tumor muestra un aspecto heterogéneo debido a que las áreas celulares constituidas por osteoblastos malignos aparecen mezcladas con osteoide, vasos sanguíneos y zonas de necrosis. La flecha indica las características histológicas del tumor: masas de osteoide rodeadas por osteoblastos atípicos e hipercromáticos.

68. Indique cuáles son las características anatomopatológicas más importantes del osteosarcoma.

▪ Se origina en la metáfisis y da lugar a una expansión del hueso. Infiltra la corteza y la cavidad medular, pero generalmente no atraviesa la placa cartilaginosa epifisaria y tampoco se extiende hasta la cavidad articular.

▪ Puede dar lugar a la elevación del periostio con aparición del denominado triángulo de Codman en el estudio radiológico.

▪ El osteosarcoma da lugar a la aparición de espículas óseas que son visibles en la radiología («aspecto en rayos de sol») y que hacen que, al cortar el tumor, se perciba una sensación de arenilla.

▪ Microscópicamente, el tumor está constituido por osteoblastos neoplásicos que forman osteoide o espículas óseas calcificadas.

▪ Pueden existir otros elementos mesenquimales como fibroblastos, condroblastos y numerosos vasos sanguíneos.

▪ Se reconocen varios subtipos microscópicos, como el osteosarcoma clásico y las formas condroblástica, fibroblástica, telangiectásica y otras, pero el subtipo histológico carece de significación clínica.

69. Indique cuáles son los aspectos más importantes del condrosarcoma.

- Es el segundo tumor óseo primario maligno más frecuente.
- Muestra una incidencia máxima en personas de 40 a 60 años de edad.
- Afecta al esqueleto axial (pelvis, vértebras, hombros) y a las partes proximales del fémur y el radio.
- La mayor parte de los condrosarcomas aparece de novo, pero en algunos casos se origina a partir de un encondroma preexistente y también puede tener un carácter familiar.
- El condrosarcoma crece con mayor lentitud que el osteosarcoma. Los tumores no tratados tienen generalmente un pronóstico mejor que el del osteosarcoma. El condrosarcoma no responde adecuadamente a la quimioterapia.
- El pronóstico depende de las posibilidades de resección quirúrgica del tumor, de su grado histológico y de la presencia o ausencia de metástasis hematógenas.
- La supervivencia a los 5 años es la siguiente: tumores de grado I, hasta el 90%; tumores de grado III, el 40%.

Véase la figura 20-4.

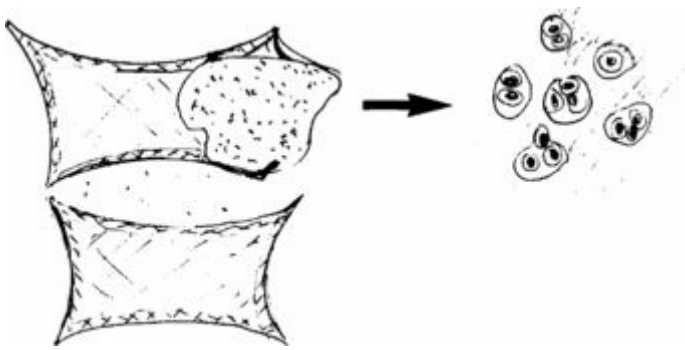


Figura 20-4. Condrosarcoma vertebral. Un tumor expansivo que erosiona la corteza de la vértebra. La flecha indica las características histológicas del condrosarcoma bien diferenciado: las lagunas contienen varios condrocitos neoplásicos que muestran variaciones en su tamaño y un núcleo grande.

70. ¿Cuáles son las características anatomopatológicas más importantes del condrosarcoma?

- Los tumores formadores de cartílago se desarrollan en la cavidad medular y dan lugar a la expansión y erosión del hueso cortical.
- En el estudio macroscópico, el cartílago tiene una coloración blanquecina y brillante, y da lugar a una sensación de arenilla al cortarlo.
- Microscópicamente está constituido por células que se sitúan en el interior de lagunas rodeadas por la matriz cartilaginosa.
- El grado histológico de los condrosarcomas (I-III) depende de su nivel de diferenciación. Los tumores de grado I tienen características muy similares a las del cartílago normal, mientras que los de grado III son anaplásicos.

71. ¿Qué es el sarcoma de Ewing?

El sarcoma de Ewing es un tumor compuesto por células primitivas e indiferenciadas de histogénesis incierta. Se considera que se origina a partir de células mesenquimales primitivas localizadas en la médula ósea de los huesos largos, aunque también puede aparecer en localizaciones extraesqueléticas. También se considera que está relacionado con los tumores neuroectodérmicos primitivos de los tejidos blandos, que se acompañan de las mismas alteraciones cromosómicas que el tumor de Ewing.

72. Señale las características más importantes del sarcoma de Ewing.

▪ Es el segundo tumor óseo maligno más frecuente en los niños y los adolescentes (después del osteosarcoma).

▪ Su incidencia máxima se observa en los pacientes de 5 a 20 años de edad.

▪ Se localiza con mayor frecuencia en la diáfisis de los huesos largos de las extremidades, pero también puede afectar a las costillas y a los huesos de la pelvis.

▪ Puede causar rápidamente metástasis en otros huesos y, así, puede parecer multifocal.

▪ Son frecuentes las metástasis en pulmones, hígado, cerebro y otros órganos.

▪ En épocas anteriores, el pronóstico era ominoso, pero con la quimioterapia que se utiliza en la actualidad se consigue la supervivencia a los 5 años del 75% de los niños tratados.

73. ¿Cuáles son las características anatomopatológicas más importantes del sarcoma de Ewing?

- El tumor se origina en la porción medular de la diáfisis de los huesos largos. Las células tumorales infiltran el hueso cortical y elevan el periostio. El periostio forma hueso nuevo con una disposición concéntrica típica, lo que hace que el hueso muestre un aspecto en «capas de cebolla» en la radiología.
- Histológicamente, el tumor está constituido por bandas sólidas de células pequeñas e hipercromáticas (son las denominadas células «azules» que presentan un núcleo rodeado por una cantidad escasa de citoplasma y que, por ello, adquieren una tonalidad azulada oscura en los cortes histológicos).
- Las células tumorales contienen glucógeno en el citoplasma, tal como ocurre con otras muchas células primitivas embrionarias. Así, las células tumorales muestran positividad con la tinción del ácido peryódico de Schiff (PAS, *periodic acid-Schiff*).
- En la práctica totalidad de estos tumores se demuestra una translocación cromosómica diagnóstica (11;22) (q24;q12), lo que representa un hallazgo diagnóstico de gran importancia.

Véase la figura 20-5.

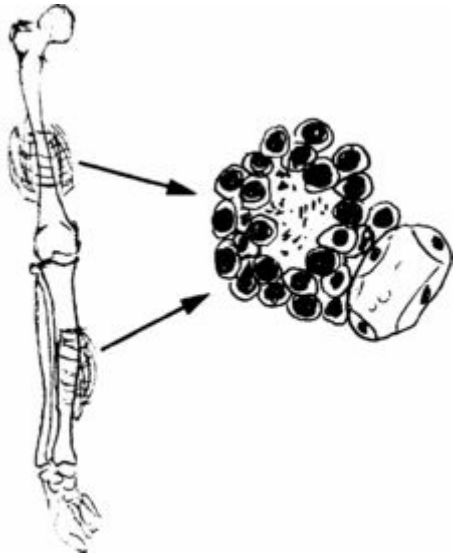


Figura 20-5. Sarcoma de Ewing. Estos tumores se originan característicamente en la diáfisis de los huesos largos (en este caso, el fémur y la tibia). La diáfisis expandida está constituida por hueso reactivo nuevo que se forma en respuesta a la infiltración del hueso por las células tumorales. En el estudio radiológico, el tumor muestra un aspecto en «capas de cebolla». Las flechas indican las características histológicas del sarcoma de Ewing: células relativamente uniformes con una relación núcleo-citoplasma elevada y que crecen formando bandas sólidas en cuyo interior existen focos de necrosis (en el centro). También se muestra un vaso sanguíneo para indicar que la necrosis suele aparecer en las zonas del tumor más alejadas de los vasos nutrientes.

74. ¿Qué otros «tumores de células azules y pequeñas» hay que considerar en el diagnóstico diferencial del sarcoma de Ewing?

Otros tumores de «células azules y pequeñas» que pueden afectar a los huesos de los niños y los adolescentes son el neuroblastoma, los linfomas malignos, el rabdomiosarcoma y el osteosarcoma. Estos tumores se pueden diferenciar generalmente del sarcoma de Ewing mediante las técnicas de inmunohistoquímica. Los estudios cromosómicos también pueden ser útiles debido a que el sarcoma de Ewing presenta características cromosómicas diagnósticas.

75. Defina el tumor de células gigantes óseo.

El tumor de células gigantes óseo (fig. 20-6) es un tumor benigno que está constituido por células mononucleadas fusiformes con características similares a las de los fibroblastos y también por células gigantes multinucleadas con características similares a las de los osteoclastos. Las características principales de estos tumores son las siguientes:

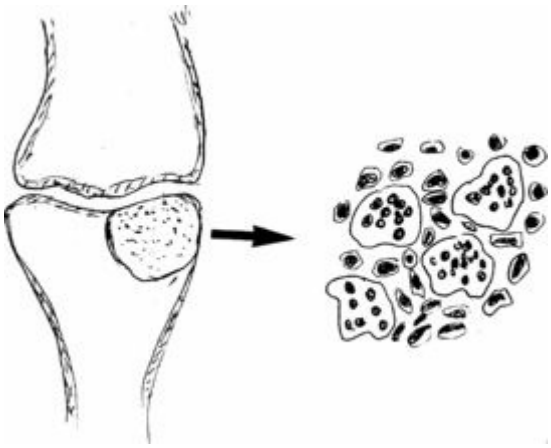


Figura 20-6. Tumor de células gigantes óseo. La mayor parte de estos tumores se origina en la epífisis de los huesos largos, alrededor de la articulación de la rodilla (en este caso, el tumor se origina en la tibia). El tumor aparece como una lesión quística bien delimitada. La flecha indica las características histológicas del tumor de células gigantes óseo: células multinucleadas similares a osteoclastos que aparecen rodeadas por células mononucleares del estroma.

- Representan el 20% de todos los tumores óseos.
- Su incidencia máxima se observa en las personas de 20 a 40 años.
- Se localiza en la epífisis de los huesos largos, generalmente alrededor de la articulación de la rodilla.
- Radiológicamente aparece como una masa expansiva.
- La mayor parte de estos tumores son benignos, pero tienden a recidivar cuando se eliminan de manera incompleta mediante legrado. En ocasiones experimentan transformación sarcomatosa.

76. ¿Qué tumores metastatizan con mayor frecuencia en los huesos?

Los tumores malignos que metastatizan con mayor frecuencia en los huesos de los adultos son los carcinomas de próstata, mama, pulmón, riñón, tracto gastrointestinal y tiroides. El neuroblastoma que aparece en lactantes y niños también metastatiza a menudo en los huesos.

77. ¿Qué tumor óseo primario maligno aparece radiológicamente como lesiones múltiples en forma de sacabocados en el adulto?

El mieloma múltiple da lugar generalmente a lesiones líticas múltiples. Estas lesiones son más prominentes en los huesos del cráneo, las costillas y las vértebras (es decir, los huesos que contienen médula ósea hematopoyética). Los tumores malignos, como el cáncer mamario o el cáncer prostático, también se pueden diseminar hacia los huesos y dar lugar a lesiones líticas múltiples. En los niños, las lesiones líticas múltiples en los huesos pueden ser una característica del neuroblastoma o del sarcoma de Ewing.

Enfermedades Articulares

78. Indique cuáles son las enfermedades articulares más importantes.

Casi todas las enfermedades articulares (artropatías) se asocian a una cierta inflamación y, por ello, se denominan artritis. Desde un punto de vista patogénico, las artritis se clasifican en los grupos siguientes:

- Infecciosas (p. ej., artritis de la enfermedad de Lyme y artritis gonocócica).
- Autoinmunitarias (p. ej., la artritis reumatoide).
- Degenerativas (p. ej., la artrosis).
- Metabólicas (p. ej., la gota).

Los tumores malignos de las articulaciones son infrecuentes y tienen una significación clínica limitada. Aparentemente, el hecho de que las articulaciones sean zonas corporales en movimiento constante dificulta el crecimiento de las células tumorales en las mismas.

79. Defina la artrosis.

La artrosis, denominada también enfermedad articular degenerativa (EAD), es una enfermedad crónica caracterizada por degeneración progresiva, destrucción y pérdida del cartílago articular.

Aparece en dos formas:

- **EAD primaria:** se observa con mayor frecuencia en los ancianos y no tiene una causa obvia.
- **EAD secundaria:** afecta a las articulaciones alteradas por alguna otra enfermedad (p. ej., la mucopolisacaridosis), por una malformación congénita (p. ej., la subluxación congénita de la cadera) o por un traumatismo.

80. ¿Cuáles son los rasgos clínicos más importantes de la artrosis?

- Es una enfermedad muy frecuente.
- Está relacionada con la edad (el 80% de todos los varones y mujeres mayores de 80 años presenta algún signo de EAD).
- Es más frecuente en las mujeres que en los varones.
- Su causa es desconocida en la mayor parte de los casos.
- Tiene un carácter progresivo y a menudo induce discapacidad.

Puntos Clave: Enfermedades Articulares ☑

1. La artrosis, también denominada enfermedad articular degenerativa, es un trastorno multifactorial que afecta principalmente a las personas de edad avanzada.
2. La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmunitaria sistémica frecuente en las mujeres y que cursa con inflamación crónica y deformidades articulares.
3. La gota es una causa frecuente de artropatía metabólica que cursa muy a menudo con una tumefacción dolorosa de la articulación metatarsofalángica del dedo gordo.

81. ¿Cuál es la patogenia de la artrosis?

La patogenia de la artrosis es desconocida. Entre los supuestos factores que pueden participar en su aparición están los siguientes:

- **Lesión por desgaste del cartílago articular:** esta hipótesis explica la elevada prevalencia de la EAD en los ancianos, pero, por desgracia, la EAD también afecta a personas jóvenes. Así, el efecto de desgaste introducido por la edad no es la única causa.
- **Lesión mecánica:** las articulaciones que soportan el peso corporal están afectadas con mayor frecuencia que otras articulaciones y la artrosis es más prominente en las personas que abusan de sus articulaciones. Sin embargo, también están afectadas las articulaciones pequeñas de los dedos de las manos, lo que demuestra que en la patogenia de la artrosis deben existir otros factores.
- **Lesión metabólica de los condrocitos:** los resultados obtenidos en estudios de investigación indican la existencia de alteraciones en la síntesis de los proteoglicanos y del colágeno tipo II, así como un aumento en la liberación de enzimas líticas que pueden lesionar o debilitar la matriz extracelular del cartílago articular. No hay ninguna prueba definitiva que apoye cualquiera de las hipótesis propuestas.

82. Señale cuáles son las articulaciones afectadas con mayor frecuencia por la artrosis.

- Las articulaciones grandes de las extremidades inferiores (rodilla y cadera).
- Las articulaciones vertebrales (articulaciones cervicales bajas y lumbares).
- Las articulaciones interfalángicas distales y proximales. (Nota: los osteofitos en la EAD interfalángica distal causan los nódulos de Heberden.)
- La primera articulación carpometacarpiana.
- La primera articulación tarsometatarsiana.

83. ¿Cuáles son las características anatomopatológicas de la artrosis?

Las alteraciones que se observan en las articulaciones con artrosis son las siguientes (fig. 20-7):

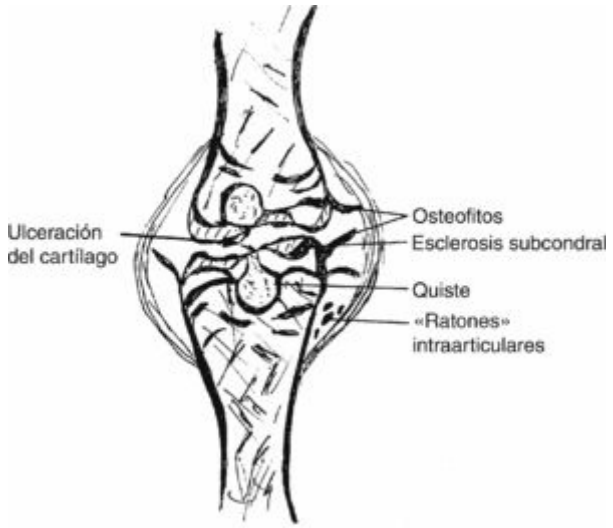


Figura 20-7. Artrosis. Las alteraciones degenerativas afectan al cartílago y se acompañan de alteraciones secundarias en el hueso adyacente (cambios quísticos, osteofitos y osteosclerosis).

- **Cambios degenerativos del cartílago articular:** estos cambios son el deshilachado, las grietas y las fisuras en el cartílago. El cartílago fragmentado da lugar a lo que se han denominado «ratones articulares», que pueden flotar libremente en la cavidad articular.
- **Ulceración del cartílago:** la pérdida del cartílago da lugar a la exposición del hueso subyacente debido a la presión y el rozamiento excesivos con la superficie articular del lado opuesto.
- **Esclerosis subcondral:** la presión constante sobre el hueso desnudo del cartílago causa esclerosis. Este proceso se denomina eburnación debido a que el hueso engrosado tiene una cierta similitud con el marfil.
- **Quistes subcondrales:** las alteraciones degenerativas en el hueso afectado adquieren con frecuencia un carácter quístico.
- **Osteofitos:** estos «espolones» están constituidos por hueso nuevo y reactivo, se proyectan hacia las zonas laterales de la articulación y dan lugar a una irritación mecánica de los tejidos blandos adyacentes.

Las alteraciones señaladas se pueden reconocer en la radiología y son importantes para el diagnóstico radiológico de la artrosis.

84. Señale las características clínicas más frecuentes de la artrosis.

▪ Dolor sordo y de localización profunda, que se puede agravar con los movimientos.

▪ Rigidez articular más prominente a primera hora de la mañana o tras el reposo.

▪ Crepitación, un sonido inducido por el roce de las superficies articulares; solamente aparece en los casos avanzados.

▪ Aumento de volumen y derrame articular, que pueden no ser prominentes.

▪ Nódulos de Heberden en las articulaciones de los dedos de las manos.

85. ¿Qué es la artritis reumatoide?

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica crónica de etiología desconocida que causa inflamación de las articulaciones de tipo diartrosis. Además de la artritis, puede dar lugar a diversos problemas extraarticulares. Afecta al 1-2% de la población adulta total y es más frecuente en las mujeres que en los varones, con una proporción de 3:1.

86. Explique la patogenia de la AR.

La patogenia de la AR es desconocida. Los datos existentes indican que es un proceso mediado por mecanismos inmunitarios que afecta a personas con predisposición genética.

87. ¿Tiene la AR una base genética?

▪ La AR muestra tendencia a afectar a grupos familiares, pero no se ha identificado un patrón específico de transmisión hereditaria.

▪ Los gemelos monocigóticos muestran una concordancia del 30% respecto a la AR.

▪ Más del 70% de los pacientes presenta una secuencia pentapeptídica específica en la región del gen HLA-DRB1 que codifica el antígeno leucocitario humano (HLA, *human leukocyte antigen*)-II, lo que sugiere una predisposición genética.

88. ¿Se asocia la AR a otras enfermedades secundarias a alteraciones de la inmunidad humoral o celular?

Existen pruebas de alteraciones de la inmunidad humoral y celular:

- Muchos pacientes con AR presentan autoanticuerpos. Estos anticuerpos (generalmente IgM) reaccionan con el componente Fc de la IgG y se pueden detectar en la sangre (en forma del factor reumatoide) en aproximadamente el 75% de los pacientes con AR.
- Alrededor del 25% de los pacientes presenta anticuerpos antinucleares (ANA).
- El tejido sinovial de las articulaciones con inflamación muestra infiltración por células plasmáticas que segregan anticuerpos hacia el líquido sinovial.
- El tejido sinovial contiene linfocitos T colaboradores oligoclonales autoactivados y segrega citocinas. Las citocinas, como el factor de necrosis tumoral y la IL-1, estimulan la proliferación de las células del revestimiento sinovial y potencian la reabsorción del cartílago.
- Los macrófagos existentes en el tejido articular inflamado colaboran con los linfocitos T. Los macrófagos también segregan citocinas. Las enzimas líticas liberadas por los macrófagos destruyen el cartílago y potencian la inflamación.

89. ¿Es el factor reumatoide diagnóstico de la AR?

No. El factor reumatoide solamente se observa en el 75% de los pacientes con AR. Además, puede aparecer en el suero de pacientes que no presentan AR. El factor reumatoide se ha asociado al lupus eritematoso sistémico, al síndrome de Sjögren y a diversas enfermedades infecciosas, como la mononucleosis infecciosa, la hepatitis vírica, la malaria y la tuberculosis.

90. Señale cuáles son las articulaciones afectadas con mayor frecuencia en la AR.

La AR puede afectar a cualquier articulación. Las articulaciones suelen verse afectadas de forma simétrica y muestran aumento de volumen, sensibilidad dolorosa a la palpación e incremento de la temperatura. Generalmente se ven afectadas las articulaciones pequeñas de las manos, especialmente las interfalángicas proximales y metacarpofalángicas. También aparecen afectadas con frecuencia las articulaciones metatarsofalángicas y las de la muñeca, el codo y el tobillo.

91. ¿Cuáles son las características anatomopatológicas de la AR?

La AR se asocia a inflamación intraarticular caracterizada por la formación de abundante tejido de granulación que se interpone entre las superficies articulares. Este tejido de granulación se denomina paño (*pannus,* un término que significa «manto» en latín). Todas las demás alteraciones anatomopatológicas son secundarias a esta inflamación.

Para completar la descripción, a continuación se recoge una lista de las alteraciones anatomopatológicas típicas en las articulaciones afectadas por la AR:

- **Inflamación crónica de la sinovial:** los pliegues sinoviales son hiperplásicos y están infiltrados por linfocitos B y T, macrófagos y células plasmáticas. Se observan también abundantes vasos sanguíneos de nueva formación. Los linfocitos se pueden acumular constituyendo folículos linfoides (cuerpos de Allison-Ghormley).
- **Exudación de células, líquido y fibrina hacia la cavidad articular:** la fibrina puede acumularse formando cuerpos pequeños («cuerpos de arroz»). Las células inflamatorias son fundamentalmente neutrófilos, aunque en la inflamación prolongada los linfocitos constituyen el 50% del componente celular.
- **Erosión del cartílago:** las células inflamatorias y las citocinas o enzimas liberadas por dichas células destruyen el cartílago y dan lugar a la exposición de hueso subyacente. A consecuencia de la pérdida del cartílago, el espacio articular puede estar disminuido en el estudio radiológico.
- **Osteoporosis periarticular:** las interleucinas, las prostaglandinas y otros productos de las células inflamatorias estimulan los osteoclastos y potencian la pérdida de tejido óseo. En el estudio radiológico se puede detectar una osteoporosis periarticular manifiesta.
- **Anquilosis:** el pannus interpuesto entre las dos superficies articulares da lugar a la erosión del hueso. Al mismo tiempo, el tejido de granulación «madura» y desarrolla fibrosis. Al cabo de cierto tiempo, el paño se transforma en una cicatriz colágena que reduce la movilidad de la articulación. En algunos casos se observa anquilosis ósea.
- **Deformidades articulares:** a consecuencia de la contracción de la cápsula articular con alteraciones cicatriciales, la AR de larga evolución causa deformidades articulares típicas. Estas deformidades se denominan clínicamente «en binoculares de teatro» (debido a la desviación cubital de los dedos).

Véase la figura 20-8.

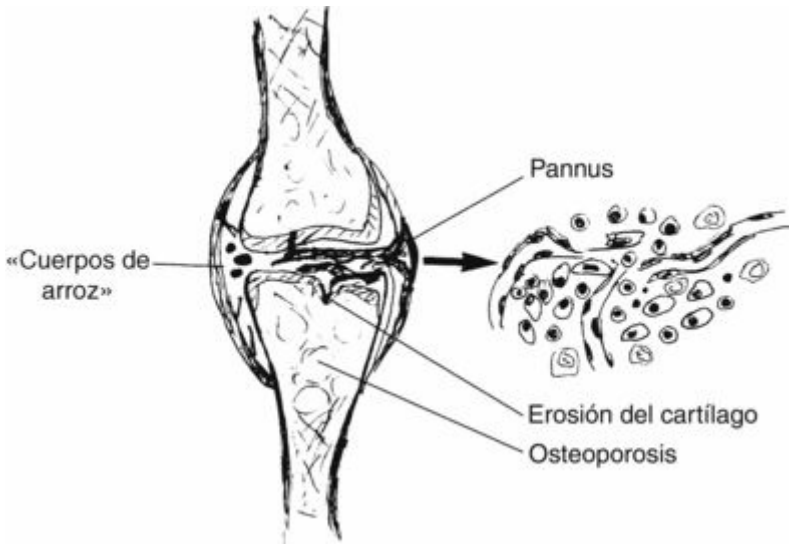


Figura 20-8. Artritis reumatoide. La inflamación intraarticular da lugar a la formación del pannus, que se introduce entre las superficies articulares enfrentadas y que erosiona el cartílago. El hueso periarticular muestra osteoporosis reactiva. La cápsula articular está engrosada debido a la inflamación.

92. ¿Cuáles son las lesiones extraarticulares de la AR?

Las manifestaciones extraarticulares de la AR son las siguientes:

- Nódulos reumatoides subcutáneos.
- Linfadenopatía y esplenomegalia.
- Anemia.
- Sequedad oral y ocular (secundaria al síndrome de Sjögren).
- Neumonitis con fibrosis intersticial y nódulos.
- Pericarditis.
- Uveítis y escleritis.

93. Explique en qué consisten los nódulos reumatoides.

Los nódulos reumatoides aparecen en el 30% de los pacientes con AR y se localizan más a menudo en el lado extensor del antebrazo. Histológicamente, el centro de los nódulos consiste en necrosis fibrinoide del colágeno rodeada por macrófagos dispuestos en empalizada y por linfocitos. Los nódulos reumatoides no son diagnósticos de la AR y también se pueden observar en otras enfermedades, como el granuloma anular.

94. ¿Cómo se diagnostica clínicamente la AR?

La American Rheumatism Association ha establecido los criterios para el diagnóstico de la AR. Véase la tabla 20-2.

TABLA 20-2 Criterios revisados de la clasificación de la Artritis reumatoide (1987)

Deben estar presentes cuatro cualquiera de los hallazgos siguientes:
Sintomatología durante al menos 6 meses
Rigidez matutina durante más de 1 hora
Artritis con afectación de tres o más articulaciones
Artritis en las articulaciones de las manos
Artritis simétrica
Nódulos reumatoides
Factor reumatoide en el suero
Alteraciones radiológicas típicas de la artritis reumatoide
Modificada de Arnett FC y cols.: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for classification of rheumatoid arthritis. *Arth Rheum* 31:315-324, 1988.

95. Señale las diferencias existentes entre la AR y la artrosis.

Véase la tabla 20-3.

TABLA 20-3 Diferencias principales entre la artritis reumatoide y la artrosis

	Artritis reumatoide	**Artrosis**
Patogenia	Inflamatoria (posiblemente inmunitaria)	Degenerativa (posiblemente por desgaste)
Edad con incidencia máxima (años)	30-40	60-80
Sexo	Mujeres:varones, 3:1	Varones = mujeres
Afectación articular	Simétrica	Asimétrica
Localizaciones preferentes	Articulaciones pequeñas de las manos (pannus)	Articulaciones que soportan el peso corporal (degeneración del cartílago)
Anatomía patológica		
Articulaciones	Anquilosis	Osteoporosis periarticular
Huesos	Osteosclerosis	Osteofitos
Extraarticular	Nódulos reumatoides	No
Órganos internos	Sí	No
Hallazgos sistémicos	Sí	No

96. ¿Qué es la AR juvenil?

El término de AR juvenil (ARJ) se utiliza para denominar una variante de la AR que se inicia antes de los 16 años de edad. En la mayor parte de los casos es seronegativa (es decir, los pacientes no presentan factor reumatoide [FR]). Es posible inducir una remisión completa en hasta el 75% de los pacientes. La ARJ puede adoptar tres formas:

- ARJ con inicio sistémico (también denominada enfermedad de Still), que se observa en el 20% de los pacientes. Esta enfermedad se inicia característicamente con fiebre, erupción cutánea, linfadenopatía generalizada y esplenomegalia, leucocitosis y trombocitosis.
- ARJ de inicio oligoarticular, que se observa en el 40% de los casos y que afecta característicamente a las niñas. Cursa con positividad para FR y se asocia a menudo a iridociclitis.
- ARJ de inicio poliarticular, que se observa en el 40% de los casos y que tiene características similares a las de la AR del adulto. El FR es positivo en una pequeña proporción de estos pacientes y este dato indica un pronóstico peor.

97. ¿Qué es una espondiloartropatía?

Espondiloartropatía es un término que se utiliza para denominar a las enfermedades que afectan a las articulaciones de la columna vertebral. Anteriormente, estas enfermedades se consideraban variantes de la AR, pero en la actualidad sabemos que son entidades específicas. En este grupo están los procesos siguientes: espondilitis anquilosante, síndrome de Reiter, artritis psoriásica y artritis asociada a las enfermedades intestinales inflamatorias. Además de que afectan a las articulaciones vertebrales y al sacro, estas enfermedades presentan otras características comunes:

- Son seronegativas (no se observan FR ni ANA).
- Se asocian a diversos antígenos principales de histocompatibilidad de clase I (p. ej., HLA-27).
- Se inician en edades tempranas (es decir, afectan a personas jóvenes).
- Cursan con afectación asimétrica de articulaciones de tipo diartrosis.

98. ¿Qué es la espondilitis anquilosante?

▪ Es una artropatía seronegativa que afecta preferencialmente a la columna vertebral y al sacro.

▪ Se observa con mayor frecuencia en los varones (proporción entre varones y mujeres, 3:1); sus síntomas comienzan a aparecer entre los 20 y los 40 años.

▪ Más del 90% de todos los pacientes presenta el antígeno HLA-B27.

▪ La destrucción de las articulaciones da lugar a la fusión de las vértebras (imagen radiológica en «caña de bambú»).

▪ Son signos tempranos la limitación de la expansión torácica (a consecuencia de la afectación de las articulaciones costovertebrales) y el dolor en la espalda aliviado con la actividad física. Con el paso del tiempo, los pacientes desarrollan una postura típica con inclinación hacia adelante («cargados de espaldas»).

▪ La afectación de las articulaciones periféricas es asimétrica.

▪ Se observan síntomas sistémicos en el 30% de los pacientes, con afectación ocular, neurológica, cardiovascular y pulmonar.

99. ¿Qué es el síndrome de Reiter?

Este síndrome está constituido por una tríada clínica:

- Artritis seronegativa.
- Uretritis.
- Conjuntivitis.

La enfermedad afecta generalmente a personas con positividad para el antígeno HLA-B27 (60-90%) tras una infección aguda. Estas infecciones pueden corresponder a las de transmisión sexual o bien a los cuadros de disentería. El síndrome de Reiter precedido por una enfermedad de transmisión sexual se observa generalmente en varones de 20 a 40 años y parece ser una complicación de la infección por *Chlamydia trachomatis*. Las infecciones entéricas que anteceden al síndrome de Reiter pueden ser debidas a diversas bacterias.

100. ¿Cuáles son las formas más frecuentes de artritis infecciosa?

Las artritis infecciosas pueden ser debidas a la extensión de una infección a partir de estructuras adyacentes (huesos y tejidos blandos) o bien a diseminación hematógena. La segunda vía de infección es mucho más frecuente. Los ejemplos más destacados son los siguientes:

- Artritis de la enfermedad de Lyme: la infección por *Borrelia burgdorferi,* transmitida por garrapatas como *Ixodes dammini,* cursa inicialmente de manera típica con lesiones cutáneas. En la segunda fase puede dar lugar a afectación del corazón y del sistema nervioso central, y en la misma puede aparecer una artritis migratoria. En aproximadamente el 10% de los pacientes se produce una artritis crónica que afecta característicamente a las articulaciones de las rodillas. Histológicamente, la sinovial de las articulaciones afectadas muestra infiltrados perivasculares con linfocitos y células plasmáticas, de manera similar a la sífilis. Se pueden utilizar tinciones de plata para la demostración de las espiroquetas en el tejido.
- Artritis gonocócica tras infecciones genitales.
- Artritis supurativa causada por estafilococos o por diversas combinaciones de bacterias; se puede observar en drogadictos con inmunosupresión y tendencia a la septicemia.

101. ¿Qué es la sinovitis villonodular pigmentada?

El crecimiento vellositario de la sinovial intraarticular es considerado por algunos expertos un trastorno reactivo, mientras que otros lo contemplan como un tumor benigno. Las vellosidades exuberantes que rellenan la cavidad articular están constituidas por células del revestimiento sinovial proliferadas, fibroblastos, angioblastos y macrófagos cargados de hemosiderina que hacen que la lesión tenga una coloración marrón oscura.

En el 80% de los casos está afectada la articulación de la rodilla.

102. ¿Qué es la gota?

La gota es una enfermedad metabólica caracterizada por hiperuricemia (>7 mg/dl) y por el depósito de cristales de urato en diversas localizaciones, principalmente articulaciones, tejidos blandos subcutáneos y riñones.

103. ¿Qué diferencias hay entre la gota primaria y la secundaria?

La gota primaria es idiopática (es decir, no está relacionada con una causa o enfermedad conocidas). Representa el 90% de todos los casos de gota. La hiperuricemia se debe con mayor frecuencia a una alteración en la excreción urinaria de uratos y en otros casos está causada por la producción excesiva de urato.

La gota secundaria es una complicación de otras enfermedades o de su tratamiento. La hiperuricemia puede ser debida a:

- Producción excesiva de ácido úrico a partir de los ácidos nucleicos: esta forma se observa característicamente tras la quimioterapia, cuando la destrucción masiva de células tumorales da lugar a la liberación de ADN y ARN, que son catabolizados hacia ácido úrico. Los trastornos caracterizados por una proliferación celular excesiva, como la psoriasis, también predisponen a la gota.
- Excreción insuficiente de ácido úrico por parte de los riñones, tal como ocurre en los pacientes con nefropatía terminal: la toxicidad renal por plomo da lugar a la gota saturnina, que también está relacionada con la excreción insuficiente de ácido úrico.

104. ¿Cuál es la patogenia de la afectación articular en la gota?

El depósito de cristales de urato en las articulaciones puede dar lugar a una inflamación aguda o crónica en la articulación afectada. La enfermedad puede ser monoarticular o poliarticular. Los episodios agudos de artropatía por gota se inician con el depósito de cristales insolubles de ácido úrico en los tejidos. Estos cristales activan el complemento, lo que da lugar a la aparición de fragmentos quimiotácticos que atraen neutrófilos hacia la zona.

La artropatía crónica por gota se debe a la acumulación de agregados masivos de ácido úrico, que forman masas nodulares que protruyen en la articulación y que erosionan las superficies articulares de los huesos (gota tofácea crónica).

105. Señale cuáles son las articulaciones afectadas con mayor frecuencia en la gota.

La articulación metatarsofalángica del dedo gordo es la articulación afectada mayor frecuencia y da lugar al término podagra («pie atrapado»), por el que se conocía antiguamente a esta enfermedad. También pueden estar afectadas las articulaciones del tobillo, la rodilla, la muñeca y el codo.

106. ¿Cuáles son las características histopatológicas de un tofo?

El tofo está constituido por agregados de cristales de ácido úrico que inducen característicamente una reacción a cuerpo extraño con aparición de numerosas células gigantes multinucleadas y de histiocitos mononucleares que rodean a los cristales. En el tejido fijado adecuadamente (es decir, en alcohol al 100% debido a que el ácido úrico desaparece en los tejidos fijados con compuestos que contienen agua, como el formol), los cristales de ácido úrico muestran birrefringencia con la luz polarizada.

107. ¿Aparecen los tofos únicamente en las articulaciones?

No. Los tofos son más frecuentes en las zonas subperiósticas de los huesos, pero también pueden aparecer en otros muchos tejidos. Clínicamente, las lesiones óseas deben alcanzar un tamaño de 5 mm para que sean visibles en el estudio radiológico. Los nódulos subcutáneos se localizan generalmente sobre las articulaciones o en el lóbulo de la oreja. En ocasiones se observan tofos múltiples y de gran tamaño que deforman los dedos de las manos y las articulaciones metacarpofalángicas.

108. Señale los aspectos clínicos más importantes de la gota.

▪ Es una enfermedad frecuente y hereditaria que se transmite como un rasgo multifactorial. El 20% de los pacientes tiene antecedentes familiares de gota.

▪ Los varones están afectados con mayor frecuencia (proporción entre varones y mujeres, 9:1).

▪ Se inicia en personas de 20 a 40 años de edad.

▪ La monoartritis es más frecuente que la poliartritis.

▪ Los episodios tienden a recidivar en momentos impredecibles. Los intervalos entre los episodios (denominados intervalos intercríticos) son a menudo prolongados, aunque tienden a ser cada vez menores a medida que progresa la enfermedad.

▪ Los cálculos renales representan la complicación extraarticular más importante (se observan en el 10% de los casos).

▪ La nefropatía terminal era en épocas anteriores una causa frecuente de fallecimiento, pero con los tratamientos modernos es cada vez menos frecuente.

109. ¿Cuáles son los factores de riesgo para la gota?

Se observa hiperuricemia en aproximadamente el 15% de todos los adultos, pero solamente el 10% de ellos desarrolla episodios de gota. La enfermedad es claramente multifactorial y tiene un fundamento hereditario, aunque en su aparición y en el desencadenamiento de los episodios pueden influir algunos factores prevenibles y tratables. Estos factores de riesgo son los siguientes:

- Obesidad e hiperlipidemia en general.
- Hipertensión.
- Alcoholismo.
- Fármacos como los diuréticos (p. ej., tiazidas), ciclosporina, etambutol, etc.

110. Describa la seudogota.

La seudogota, también denominada condrocalcinosis, es una enfermedad articular frecuente causada por el depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (PFCD). Generalmente es asintomática, pero puede simular clínicamente problemas de gota y de artrosis.

Se detectan alteraciones radiológicas de seudogota en el 5% de las personas de 70 años de edad y en más del 50% de las mayores de 90 años. Sin embargo, sólo una pequeña proporción de estas personas desarrolla signos de artritis, y estos signos pueden imitar una gota o una artrosis.

El diagnóstico se realiza a través de la detección de calcificaciones lineales en el cartílago articular y mediante la identificación de cristales de PFCD en el líquido articular. Estos cristales tienen una configuración cilíndrica o romboide y son birrefringentes en la microscopia con luz polarizada.

111. ¿Qué otras enfermedades sistémicas pueden afectar a las articulaciones?

Las articulaciones están afectadas con frecuencia en la mayor parte de las enfermedades autoinmunitarias, también denominadas enfermedades del tejido conjuntivo. Estas enfermedades son las siguientes:

- Lupus eritematoso sistémico.
- Panarteritis nudosa.
- Esclerosis sistémica (esclerodermia).

Hay otras enfermedades que también pueden afectar a las articulaciones, tales como:

- Anemia drepanocítica.
- Hemofilia (hemartrosis).
- Acromegalia.
- Hemocromatosis.

Páginas En Internet

1. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed
2. http://www-medlib.med.utah.edu/WebPath/webpath.html#MENU
3. http://courses.washington.edu/bonephys/
4. http://www.nim.nih.gov/medlineplus/osteoporosis.html
5. http://bonetumor.org/

Bibliografía

1. Akerstrom, G.; Hellman, P., Primary hyperparathyroidism, *Curr Opin Oncol* **16** (2004) 17.
2. Creamer, P.; Hochberg, M.C., Osteoarthritis, *Lancet* **350** (1997) 503–509.
3. Dorfman, H.D.; Czerniak, B., Bone cancers, *Cancer* **75** (1995) 203–210.
4. Kennedy, J.G.; Frelinghuysen, P.; Hoang, B.H., Ewing sarcoma: current concepts in diagnosis and treatment, *Curr Opin Pediatr* **15** (2003) 53–57.
5. Lane, N.E., Clinical practice. Osteoarthritis of the hip, *N Engl J Med* **357** (2007) 1413–1421.
6. Learmonth, I.D.; Young, C.; Rorabeck, C., The operation of the century: total hip replacement, *Lancet* **370** (2007) 1508–1519.
7. Painter, S.E.; Kleerekoper, M.; Camacho, P.M., Secondary osteoporosis: a review of the recent evidence, *Endocr Pract* **12** (2006) 436–445.
8. Tak, P.P.; Bresnihan, B., The pathogenesis and prevention of joint damage in

rheumatoid arthritis, *Arth Rheum* **43** (2000) 2619–2633.
9. Watts, N.B., Focus on primary care: Postmenopausal osteoporosis, *Obstet Gynecol Surv* **55** (Suppl 3) (2000) S49–S55.
10. Yaw, K.M., Pediatric bone tumors, *Semin Surg Oncol* **16** (1999) 173–183.

Capítulo 21. Sistema Musculoesquelético

Ivan Damjanov, MD, PhD

2002

1. Describa la estructura básica del músculo esquelético.

El componente histológico básico de todos los músculos esqueléticos es la célula muscular esquelética, también denominada fibra muscular o miofibra. Las fibras musculares se agrupan en unidades de tamaño mayor denominadas fascículos musculares, que están envueltos por tejido conjuntivo (denominado epimisio) constituyendo los músculos anatómicamente reconocibles. El epimisio se extiende internamente entre los fascículos formando tabiques que constituyen el perimisio. El perimisio se extiende formando bandas más finas que constituyen el endomisio y que rodean a las fibras musculares individuales (células musculares). El armazón de tejido conjuntivo une los músculos a los tendones y a los huesos. Representa el sostén de los músculos y contiene los vasos sanguíneos y los nervios.

2. ¿Qué es la unidad motora neuromuscular?

La unidad motora incluye la segunda neurona motora localizada en el asta anterior de la médula espinal y las fibras musculares inervadas por ella. El tamaño de cada unidad motora es variable. En las extremidades inferiores, los axones individuales muestran numerosas ramas que inervan varios cientos de fibras musculares, mientras que, en los músculos oculares, la mayor parte de las unidades motoras están constituidas tan sólo por 20 fibras musculares.

3. Explique cómo se clasifican las fibras musculares.

Las fibras musculares se clasifican en los tipos I y II, según sus propiedades bioquímicas y funcionales. Las fibras tipo I también se denominan fibras rojas o de contracción lenta, mientras que las fibras tipo II se denominan fibras blancas o de contracción rápida.

En algunos animales, como el pollo, las fibras musculares blancas y rojas se agrupan en músculos esqueléticos individuales. Los músculos blancos del pecho son los responsables del movimiento rápido de las alas. Las fibras musculares rojas o de contracción lenta se utilizan para los movimientos prolongados (sostenidos) y se localizan principalmente en los músculos de las piernas. En el ser humano no existen músculos de tipos I y II, sino que cada músculo está formado generalmente por una mezcla de fibras de ambos tipos que se disponen con un patrón en «tablero de ajedrez».

El hecho de que una fibra muscular sea de uno u otro tipo depende de la inervación que recibe. Así, la reinervación puede modificar el tipo original de una fibra muscular.

4. ¿Cómo se reconocen los dos tipos de fibras musculares?

En los cortes histológicos teñidos de manera convencional con hematoxilina y eosina (HE), las fibras musculares de tipos I y II no se pueden distinguir entre sí. Sin embargo, estas fibras se pueden identificar mediante las tinciones histoquímicas con enzimas que diferencian los tipos I y II. Las fibras tipo I presentan abundantes mitocondrias y se tiñen intensamente con las tinciones específicas de las mitocondrias, mientras que las fibras tipo II contienen pocas mitocondrias y, por tanto, muestran una coloración pálida con estas tinciones.

5. ¿Cuál es la incidencia de las enfermedades musculares?

En conjunto, los músculos esqueléticos constituyen el órgano de mayor tamaño de todo el cuerpo. Los músculos sufren a menudo traumatismos y aparecen implicados en diversas enfermedades metabólicas, autoinmunitarias e infecciosas. En la mayor parte de los casos, la patología subyacente de estas enfermedades musculares secundarias no se estudia con detalle y, por tanto, es desconocida. Por ejemplo, no existen datos relevantes respecto a la fibromialgia, a pesar de que esta enfermedad la diagnostica diariamente la mayor parte de los médicos de familia. Muchas personas que presentan molestias musculares durante un episodio de gripe posiblemente sufren una forma de miositis vírica, pero son pocos los médicos que se preocupan por demostrarlo. Estas enfermedades comunes no son estudiadas por el anatomopatólogo y, debido a la escasa información que existe acerca de las mismas, los estudiantes de medicina y los residentes pueden estar tranquilos en el sentido de que las características anatomopatológicas de estas enfermedades cotidianas no van a formar parte de los exámenes de la facultad de medicina o de la residencia.

6. Indique los síntomas y signos típicos de las enfermedades musculares.

- Debilidad o parálisis.
- Atrofia (es decir, disminución de la masa muscular).
- Hipertrofia o seudohipertrofia (causada típicamente por la sustitución de las fibras musculares por tejido adiposo).
- Contracciones irregulares, espasmos o fasciculaciones (definidas como contracciones irregulares de las fibras musculares pertenecientes a la misma unidad motora).
- Dolor y sensibilidad dolorosa a la palpación.

7. Explique la clasificación etiológica de las enfermedades musculares.

Según su etiología, las enfermedades musculares se pueden clasificar en:

- Neurógenas (atrofia por denervación; por ejemplo, tras la sección de un nervio).
- Genéticas (p. ej., las distrofias musculares).
- Metabólicas (p. ej., las miopatías que acompañan al hipotiroidismo y a la enfermedad de Addison).
- Tóxicas (p. ej., metales pesados, medicamentos y alcohol).
- Inmunológicas (p. ej., dermatomiositis o polimiositis y miastenia grave).
- Infecciosas (p. ej., miopatías víricas y absceso muscular).
- Traumáticas (p. ej., rabdomiólisis tras una lesión por aplastamiento)

Otro método para recordar las causas de las enfermedades musculares es la regla mnemotécnica *genetic:*

Genéticas.

Endocrinas.

Neurógenas.

Etanol (miopatía por alcohol).

Tóxicas.

Inflamatorias (inmunitarias e infecciosas).

Lesiones por aplastamiento *(**C**rush injury)* (traumatismos).

8. ¿Es la biopsia muscular el método fundamental para el diagnóstico de las enfermedades musculares?

Por desgracia, no. Los músculos muestran una capacidad de respuesta limitada frente a las lesiones y los cambios que se observan en la biopsia muscular son a menudo inespecíficos. Por tanto, los hallazgos en la biopsia muscular sólo pueden ser interpretados de manera significativa en el contexto de los demás datos clínicos y analíticos.

Las enfermedades musculares se asocian a tres patrones morfológicos y los cambios que se observan en el músculo biopsiado no suelen ofrecer la respuesta definitiva respecto a las causas de su enfermedad. Los tres patrones citados son los siguientes:

- **Patrón miopático:** las fibras musculares muestran signos de lesión o necrosis, generalmente asociados a una respuesta inflamatoria y reparativa en forma de fibrosis y de intentos limitados de regeneración. Estos hallazgos indican que el origen del proceso patológico es el músculo.
- **Patrón neuropático:** las fibras musculares muestran signos de atrofia secundaria a denervación. Los cambios musculares son obviamente secundarios a una lesión nerviosa o a diversos procesos patológicos del sistema nervioso.
- **Histología muscular normal:** la enfermedad más importante en la que los signos de debilidad muscular no se asocian a ninguna alteración microscópicamente visible en la biopsia muscular es la miastenia grave. Algunas enfermedades musculares que cursan con normalidad en la microscopia óptica presentan alteraciones ultraestructurales visibles con la microscopia electrónica (p. ej., las miopatías mitocondriales).

9. Señale cuáles son las diferencias clínicas entre las miopatías primarias y las enfermedades musculares de origen neurógeno.

Las diferencias entre las miopatías primarias y las enfermedades musculares neurógenas no siempre son obvias. Algunos de los signos y síntomas clínicos más importantes que favorecen uno u otro grupo de enfermedades se muestran en la tabla 21-1.

TABLA 21-1 Diferencias entre las miopatías primarias y la atrofia muscular neurógena

Enfermedad muscular		
Signos/síntomas	**Miopatía**	**Atrofia muscular neurógena**
Músculos afectados	Extremidad proximal	Extremidad distal
Afectación bilateral	Habitualmente	Sí y no
Características del músculo	Doloroso espontáneamente o a la palpación Aumentado de volumen o normal	No doloroso Atrófico
Calambres/fasciculaciones	No	Pueden existir Ausencia de pérdida de la sensibilidad (patrón en «guante y calcetín»)
Forma de inicio	Gradual	A menudo súbito
Afectación sistémica	Frecuente	Generalmente inexistente
Electromiografía	Sí	Sí
Creatina fosfocinasa	Elevada	Normal
Anticuerpos antinucleares	A menudo elevados	No

Atrofia Muscular Neurógena

2012

10. ¿Cuál es la causa de la atrofia muscular neurógena?

La denervación de las fibras musculares puede ser debida a muchas lesiones de las primeras neuronas motoras de la vía piramidal (cortical) o de la segunda (medular) o de sus axones. Los ejemplos más destacados se muestran en la tabla 21-2.

TABLA 21-2 Causas de atrofia muscular neurógena

Localización de la lesión	**Ejemplo**
Primera neurona motora de la vía piramidal (cortical)	Accidente cerebrovascular
Axón de la primera neurona motora	Médula espinal
Segunda neurona motora (medular)	Poliomielitis, esclerosis lateral amiotrófica*
Axón de la segunda neurona motora	Sección del nervio, neuropatía periférica
Ramas axonales	Diabetes
*Puede afectar a las neuronas motoras primera y segunda.	

11. Defina qué son las neuropatías periféricas.

El término de neuropatía periférica se utiliza para describir diversas enfermedades de los nervios periféricos que cursan con una pérdida de las funciones motoras o sensitivas y que, por tanto, se clasifican como neuropatías motoras primarias, sensitivas primarias o sensitivomotoras. Según el patrón de afectación de los nervios, los clínicos diferencian tres formas:

- **Polineuropatía:** se caracteriza por una afectación de distribución aleatoria en numerosos nervios, tal como se observa característicamente en el síndrome de Guillain-Barré y en otras enfermedades sistémicas (p. ej., la diabetes).
- **Mononeuropatía:** cursa con afectación de nervios únicos, tal como ocurre en el síndrome del túnel carpiano, en el que el tejido conjuntivo del conducto carpiano comprime los nervios cubital o radial.
- **Mononeuritis múltiple:** cursa con afectación de varios nervios importantes pero que no están relacionados entre sí, tal como ocurre en la panarteritis nudosa y en la lepra.

12. ¿Cuáles son las causas más frecuentes de la neuropatía periférica?

En Estados Unidos, la causa más frecuente de polineuropatía periférica es la diabetes mellitus. La diabetes cursa con una microangiopatía, de manera que las lesiones se deben en parte a isquemia y en parte a alteraciones metabólicas que afectan a los axones y a las vainas de mielina. El alcohol (etanol) es otra causa frecuente de neuropatía. Es frecuente realizar la biopsia del nervio periférico para determinar la causa de la neuropatía y prescribir el tratamiento.

Para recordar que la diabetes es la causa más frecuente de neuropatía periférica y para facilitar el recuerdo de otras posibles causas de este problema se puede utilizar la regla mnemotécnica *diabetic:*

Diabetes.

Trastornos **I**nmunitarios (síndrome de Guillain-Barré, poliarteritis nudosa y amiloidosis).

Alcohol.

Deficiencias de vitaminas del grupo **B** (p. ej., beriberi [B1] y pelagra [B6 niacina]).

Presión **E**xterna (p. ej., síndrome del túnel carpiano, enfermedad de Paget, osteofitos y tumores).

Tóxicos y elementos terapéuticos (tóxicos como el plomo y los disolventes con hidrocarburos [por esnifado de pegamento]; medicamentos [nitrofurantoína, cisplatino e isoniazida]).

Infecciones (p. ej., lepra, difteria y síndrome de inmunodeficiencia adquirida).

Procesos **C**ongénitos (p. ej., enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, enfermedad de Dejerine-Sottas, enfermedad de Refsum, etc.).

13. Señale cuáles son los dos patrones microscópicos más característicos de la atrofia muscular neurógena.

- **Atrofia fascicular:** la pérdida de neuronas en la corteza cerebral y en la médula espinal da lugar a atrofia de fascículos completos del músculo esquelético. Lo más habitual es que este tipo de atrofia se observe en niños y adolescentes afectados por atrofia muscular espinal, una enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones en un gen localizado en el cromosoma 5. En el adulto puede ser debida a lesiones corticales o de la médula espinal secundarias a un accidente cerebrovascular o a traumatismos en el contexto de accidentes de tráfico. La esclerosis lateral amiotrófica y la poliomielitis causan alteraciones similares.
- **Atrofia de fibras musculares aisladas:** las fibras musculares atróficas aisladas, que muestran una configuración angulada y que están comprimidas por las fibras musculares adyacentes normales, se distribuyen de manera aleatoria. Pueden ser de los tipos I o II. La atrofia de este tipo se debe a la pérdida de un único axón y es con gran frecuencia una complicación de la diabetes.

Ambos tipos de atrofia de fibras musculares quedan ilustrados en la figura 21-1.

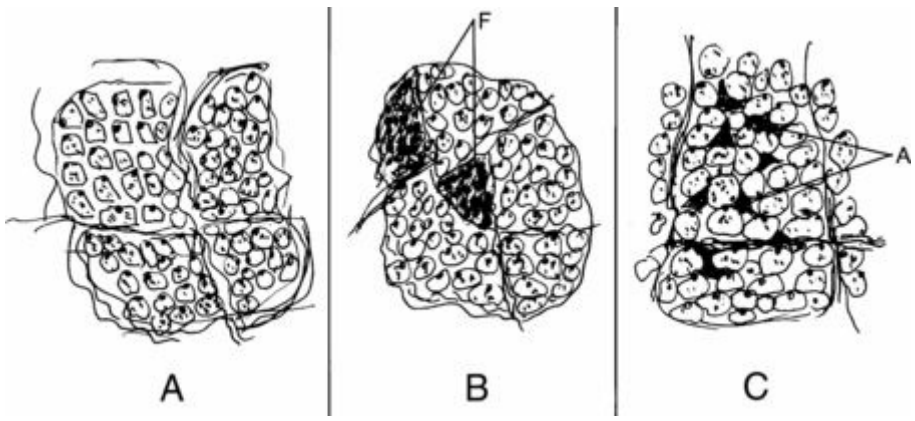


Figura 21-1. Atrofia neurógena del músculo esquelético. **A,** Músculo normal. **B,** Atrofia fascicular. Dos fascículos (F) han experimentado atrofia y están constituidos por fibras musculares de tamaño muy pequeño. **C,** Atrofia de fibras musculares aisladas. Las fibras musculares atróficas tienen una configuración triangular (A) y están comprimidas por las fibras musculares adyacentes de tamaño normal o ligeramente aumentado debido a hipertrofia compensadora.

14. ¿Es la atrofia muscular neurógena irreversible?

No. Es posible la regeneración de los nervios periféricos seccionados y hoy en día es una práctica médica común la conexión/sutura quirúrgica de los extremos proximal y distal de los nervios que han sido cortados. La parte distal del axón muestra inicialmente degeneración (degeneración walleriana), pero los brotes axonales correspondientes al extremo proximal sustituyen a los axones lesionados y vuelven a establecer contacto con las fibras musculares. Estos músculos recuperan su función plena y con el paso del tiempo adquieren la misma fuerza que tenía el músculo original antes de la lesión.

15. Describa las características histológicas del músculo reinervado.

El músculo reinervado es indistinguible del músculo normal en los cortes histológicos teñidos de manera convencional con HE. Sin embargo, en los cortes en congelación del músculo recién extraído, obtenidos mediante crióstato y teñidos con un método enzimático para la demostración de las enzimas oxidativas, se observa que las fibras musculares de los tipos I y II ya no se distribuyen con un patrón típico en «tablero de ajedrez». En los músculos reinervados es característico que las fibras de los tipos I y II se reagrupen. Véase la figura 21-2.

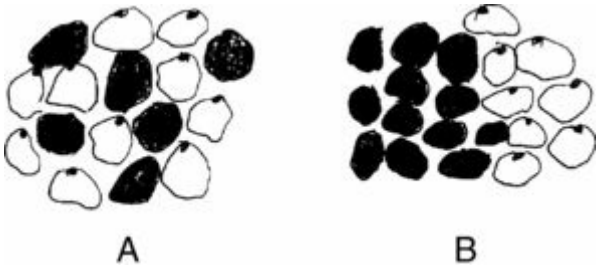


Figura 21-2. Inmunohistoquímica de la biopsia muscular. **A,** El músculo normal muestra una distribución aleatoria y en «tablero de ajedrez» de las fibras de los tipos I *(oscuras)* y II *(claras)*. **B,** La denervación seguida de reinervación da lugar a un agrupamiento específico de las fibras de tipo I por un lado y de las de tipo II por otro.

Distrofias Musculares y Miopatías Congénitas

2019

16. ¿Qué son las distrofias musculares?

Las distrofias musculares constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades musculares primarias que históricamente se agrupaban de manera conjunta debido a que:

- Tienen una base genética y un carácter familiar.
- Dan lugar a una afectación preferencial de ciertos grupos musculares, tal como se observa en la figura 21-3.

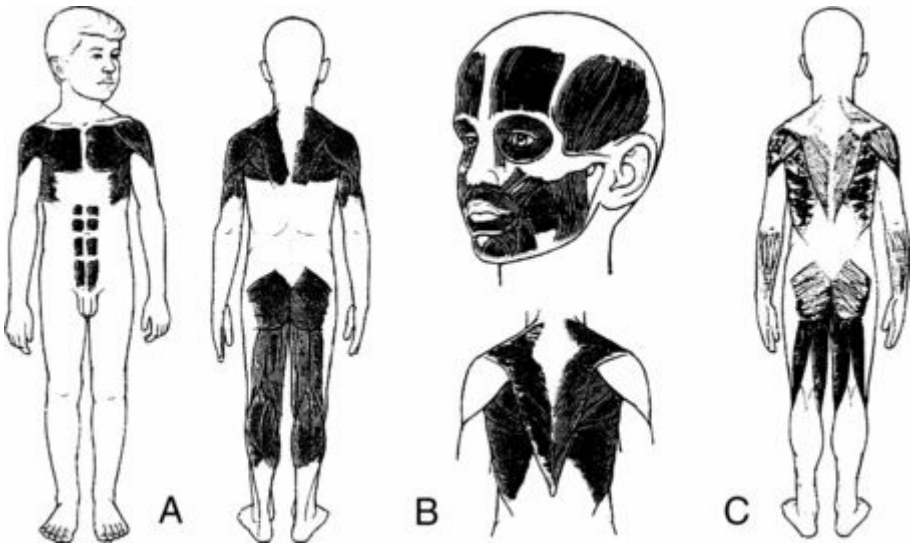


Figura 21-3. Las distrofias musculares muestran una afectación inicial específica de los músculos correspondientes a diversas regiones anatómicas. **A,** La distrofia muscular de Duchenne cursa con afectación de los músculos que soportan peso corporal correspondientes al tronco y a las extremidades. **B,** La distrofia facioescapulohumeral cursa con afectación de los músculos de la cara y la espalda. **C,** La distrofia de cinturas cursa con afectación de los músculos de la cintura pélvica y de los de las extremidades superior e inferior.
(Reproducida de Wong DL: *Whaley and Wong's Nursing Care of Infants and Children,* 6.ª ed. St. Louis, Mosby, 1999.)

- Cursan con manifestaciones clínicas constantes, tales como la edad de inicio y la progresión de la debilidad muscular.

17. Señale cuáles son las formas más importantes de distrofia muscular.

Véase la tabla 21-3.

TABLA 21-3 Distrofias musculares

Enfermedad (distrofia)	**Transmisión hereditaria**	**Edad de inicio (años)**	**Distribución (músculos afectados)**
Tipo Duchenne	XR	3-5	Generalizada
Becker	XR	10-20	Generalizada
Facioescapulohumeral	AD	10-30	Cara, cuello, hombros
Oculofaríngea	AD	30-40	Músculos extraoculares y faríngeos
Cinturas	AR > AD	Variable	Miembros y tronco
Miotónica	AD	10-15	Cara y extremidades
AD, autosómica dominante; *AR,* autosómica recesiva; *XR,* recesiva ligada al cromosoma X.			

18. ¿Cuál es la causa de la distrofia muscular de Duchenne (DMD)?

La DMD es una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X y causada por una mutación en el gen que codifica la distrofina, que se localiza en el cromosoma X. En la mayor parte de los casos, la mutación genética es una deleción, pero también se pueden observar mutaciones con desplazamiento de marco y mutaciones puntuales.

19. Describa la función de la distrofina.

La distrofina es una proteína citoplásmica que se encuentra normalmente en el músculo esquelético, el músculo cardíaco y las neuronas. En el músculo se localiza en la porción subsarcolémica del citoplasma y une los filamentos contráctiles a la membrana celular. Está implicada en el mantenimiento de la estructura celular de los miocitos y facilita su función de contracción. Las fibras musculares que carecen de distrofina sufren degeneración y mueren.

20. ¿Cuáles son las características histopatológicas de la DMD?

Las fibras musculares pierden su forma normal y se desintegran. Las fibras musculares fragmentadas son fagocitadas por los macrófagos o sustituidas por tejido fibroso. Existen también células de reserva dispersas que intentan sustituir a las fibras musculares muertas. Las fibras musculares restantes experimentan hipertrofia. Véase la figura 21-4.

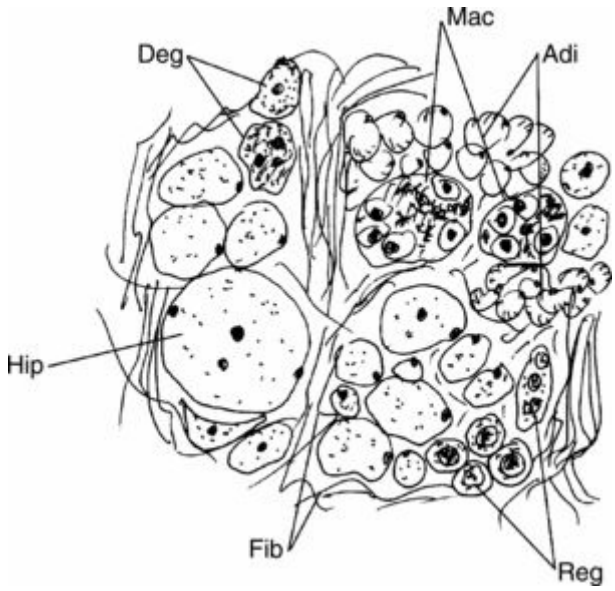


Figura 21-4. Características histopatológicas de la distrofia muscular de Duchenne. El músculo muestra un patrón «miopático» caracterizado por la variación en el tamaño y la forma de las fibras musculares y por fibrosis intrafascicular (Fib). Algunas fibras musculares presentan degeneración (Deg) y, en algunos casos, estas fibras degeneradas están infiltradas por macrófagos (Mac). Otras fibras musculares sufren una hipertrofia compensadora (Hip), al tiempo que algunas células de reserva muestran signos de regeneración y forman miotubos (Reg). Localmente se observa la sustitución de las fibras musculares por células adiposas (Adi).

21. ¿Qué es la seudohipertrofia?

Las fibras musculares esqueléticas que se pierden en la DMD son sustituidas característicamente por fibroblastos y adipocitos (células adiposas). La acumulación importante de células adiposas puede incrementar el tamaño de estos músculos, que presentan seudohipertrofia. Dado que este aumento de tamaño muscular no representa una hipertrofia verdadera del músculo, estos músculos son blandos a la palpación y débiles. La seudohipertrofia afecta de manera más prominente a los músculos de la pantorrilla. Véase la figura 21-5.

Figura 21-5. Distrofia muscular de Duchenne. Este dibujo histórico muestra la postura lordótica típica de un niño de 9 años de edad. Se puede observar la seudohipertrofia de los músculos de las pantorrillas.
(De Erb WH: Dtsch Z, *Nervenkund* 1:13-27, 1891.)

22. Señale las características clínicas más importantes de la DMD.

▪ Es una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X y que, por tanto, afecta solamente a los niños de sexo masculino.

▪ Se inicia en la primera niñez en forma de una debilidad de los músculos de la pelvis y de las piernas (el niño no se puede levantar desde la posición de sentado y tiene que utilizar las manos para «trepar hacia arriba sobre su propio cuerpo»). Véase la figura 21-6.

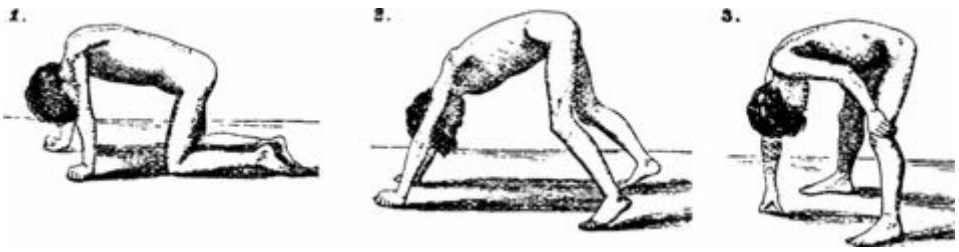


Figura 21-6. Distrofia muscular de Duchenne. Dibujo original correspondiente a un paciente que se levanta del suelo. Utiliza las manos para ponerse en pie «trepando por su cuerpo hacia arriba» (signo de Gowers).
(Reproducida de Gowers WR: *A Manual of Diseases of the Nervous System*, Vol. 1. Londres, Churchill, 1886.)

▪ Tiene un curso rápidamente progresivo e invariablemente mortal.

▪ Los niños afectados dependen de la silla de ruedas cuando alcanzan la edad escolar, permanecen postrados en la cama cuando llegan a la pubertad y fallecen hacia los 20 años.

▪ La enfermedad muscular se acompaña de cardiopatía (miocardiopatía) y de un desarrollo mental lento.

Puntos Clave: Enfermedades De Los Músculos Esqueléticos ☑

1. La pérdida de la inervación puede causar atrofia de fibras musculares aisladas o bien, si es más intensa, atrofia de los fascículos musculares.

2. La atrofia neurógena es potencialmente reversible, tal como se observa en la reinervación después de la reparación quirúrgica de los nervios seccionados.

3. La distrofia muscular y las miopatías congénitas son enfermedades genéticas que pueden cursar con debilidad muscular durante la niñez o en épocas posteriores a lo largo de la vida adulta.

4. Las miopatías inflamatorias suelen estar mediadas por mecanismos inmunológicos, pero también pueden tener un origen vírico, bacteriano y parasitario.

5. La miastenia grave se debe al bloqueo inmunológico de la transmisión de los impulsos neurales en la unión neuromuscular.

6. Los tumores de los músculos esqueléticos se agrupan junto con los demás tumores de los tejidos blandos.

23. ¿Cómo se diagnostica la DMD?

▪ Las manifestaciones clínicas típicas se observan en los niños en edad escolar.

▪ Existen antecedentes familiares en el 70% de los casos (el 30% restante corresponde a mutaciones nuevas).

▪ Está aumentada la concentración plasmática de la enzima creatina cinasa (CK).

▪ En la biopsia muscular se observan alteraciones miopáticas típicas.

▪ En la biopsia muscular no se detecta la presencia de distrofina (mediante técnicas de inmunohistoquímica sobre preparaciones histológicas o mediante técnicas de inmunotransferencia Western o electroforesis sobre extractos tisulares).

24. ¿Presentan algún síntoma las madres de los pacientes con DMD que son portadoras de la enfermedad?

No, son asintomáticas. Sin embargo, en el 70% de estas mujeres se observa un incremento de las concentraciones de CK en la sangre, lo que sugiere que presentan una enfermedad muscular subclínica (leve). En estas mujeres se puede detectar el gen portador mediante técnicas de biología molecular.

25. Señale cuáles son las diferencias entre la DMD y la distrofia muscular de Becker.

La distrofia muscular de Becker es una forma leve de DMD que generalmente se inicia hacia la pubertad y que no causa la muerte del paciente hasta la edad adulta avanzada. La mayor parte de los pacientes vive hasta los 40 o 50 años.

De la misma forma que la DMD, la distrofia muscular de Becker se debe a una mutación en el gen de la distrofina. Esta mutación es más leve y permite la síntesis de distrofina con un peso molecular alterado. En algunas fibras musculares se puede observar la presencia de distrofina, pero en la mayor parte es inexistente.

26. Indique cuáles son las distrofias musculares de transmisión autosómica más importantes.

Este grupo de enfermedades musculares hereditarias es demasiado amplio como para memorizar todos sus componentes. Incluye más de 200 entidades genéticas, la mayor parte de las cuales se ha identificado tras la introducción de las técnicas de biología molecular. Desde el punto de vista clínico, estas enfermedades infrecuentes han sido clasificadas en función de la distribución de los músculos afectados y su denominación refleja este hecho (p. ej., distrofia facioescapulohumeral o distrofia de cinturas).

Algunas de estas distrofias se trasmiten de forma autosómica dominante (p. ej., la distrofia facioescapulohumeral y la distrofia muscular oculofaríngea); en otros casos se trasmiten de manera autosómica recesiva (p. ej., la distrofia muscular congénita secundaria a una mutación en el gen de la laminina). El grupo más amplio y heterogéneo está constituido por las denominadas distrofias de cinturas, que se pueden transmitir de forma autosómica dominante o autosómica recesiva.

27. ¿Qué son los sarcoglicanos y los distroglicanos?

Los sarcoglicanos y los distroglicanos son proteínas transmembrana que se localizan en la membrana plasmática de las fibras musculares esqueléticas. Forman complejos que unen la distrofina a las proteínas de la matriz pericelular (p. ej., laminina). Las mutaciones en los genes que codifican estas proteínas causan diversas distrofias de tipo cinturas.

28. Defina qué es la distrofia miotónica.

La distrofia miotónica es una enfermedad autosómica dominante causada por la mutación del gen de la miotonina proteína cinasa. Este gen contiene una repetición triple de nucleótidos que se encuentra amplificada en las personas afectadas y con una intensidad todavía mayor en sus descendientes. La enfermedad causa debilidad y atrofia de los músculos, aunque también afecta a otros órganos. Tal como ocurre en otras enfermedades asociadas a repeticiones de trinucleótidos, la gravedad de los síntomas aumenta sucesivamente en cada generación y los síntomas aparecen cada vez más temprano.

29. ¿Tiene utilidad la biopsia muscular en el diagnóstico de la distrofia miotónica?

Desde el punto de vista anatomopatológico, la enfermedad puede cursar con cambios miopáticos que son inespecíficos o indistinguibles de los que aparecen en otras distrofias. Sin embargo, a menudo las alteraciones histológicas son más características y consisten en un incremento del número de núcleos con localización central y en la aparición de fibras en anillo. Las técnicas de histoquímica enzimática pueden demostrar una atrofia selectiva de las fibras tipo I.

30. ¿Cuáles son las características clínicas de la distrofia miotónica?

Esta enfermedad comienza generalmente en la niñez tardía o en la adolescencia con síntomas de alteraciones de la marcha o debilidad en las manos. En los adultos, los hallazgos característicos son los siguientes:

- Atrofia y debilidad de los músculos de las manos y los pies.
- Atrofia de la musculatura facial («cara chupada»).
- Cataratas de inicio temprano.
- Calvicie frontal.
- Atrofia testicular.
- Miocardiopatía.
- Intolerancia a la glucosa.

31. ¿Qué son las miopatías secundarias a la alteración de los canales iónicos?

Este grupo de enfermedades musculares de transmisión autosómica dominante (también denominadas «canalopatías») está relacionado con mutaciones en los genes que codifican las proteínas de la membrana plasmática, que constituyen los canales para la transferencia transmembrana de los iones de sodio, potasio, calcio y cloruro. Clínicamente, estas enfermedades cursan con parálisis periódica hipotónica o con miotonía (imposibilidad de relajar el músculo tras su contracción).

32. ¿Qué son las miopatías congénitas?

Este grupo incluye varias enfermedades musculares, tales como la enfermedad con zonas centrales desestructuradas *(cores)* y la miopatía nemalínica, que se trasmiten de forma autosómica dominante o autosómica recesiva. En muchas de estas enfermedades ha sido posible identificar el defecto genético subyacente. Estas enfermedades comparten ciertas características comunes, tales como:

- Inicio en la lactancia o la niñez.
- Hipotonía y debilidad muscular generalizadas («síndrome del niño flácido»).
- Curso estacionario o lentamente progresivo.

33. Señale cuáles son los errores congénitos del metabolismo que causan miopatías.

Muchos errores congénitos del metabolismo causan miopatías, especialmente los que alteran el metabolismo intermedio de los lípidos (p. ej., deficiencia de carnitina palmitoil transferasa) y de los hidratos de carbono (p. ej., deficiencia de fosforilasa muscular en la glucogenosis tipo V [enfermedad de McArdle]).

34. ¿Qué son las miopatías mitocondriales?

Las miopatías mitocondriales son enfermedades infrecuentes que se deben a alteraciones en los genes que codifican las enzimas de la cadena respiratoria localizada en la mitocondria. En el estudio con microscopia electrónica de la biopsia muscular se pueden observar mitocondrias grandes y con configuración irregular. Las mutaciones pueden afectar a genes de los núcleos o de las mitocondrias. Dado que las mitocondrias son aportadas en el momento de la fecundación por el gameto materno (ovocito), las miopatías mitocondriales codificadas por genes mitocondriales se transmiten por vía materna. La miopatía se suele asociar a otros síntomas, generalmente indicativos de alteraciones en el sistema nervioso central. Las enfermedades mejor conocidas de este grupo son:

- La epilepsia mioclónica con fibras rojas y rasgadas.
- La encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios de tipo accidente cerebrovascular.
- La neuropatía óptica hereditaria de Leber.

Miopatías Inflamatorias

35. ¿Cuál es la causa más frecuente de las miopatías inflamatorias clínicamente importantes?

La mayor parte de las miopatías que se encuentran en la práctica clínica tiene una patogenia autoinmunitaria. Estas enfermedades afectan a más de un grupo muscular y, por tanto, se denominan polimiositis. La polimiositis puede adoptar varias formas:

- Son una enfermedad muscular aislada.
- Forman parte de una enfermedad sistémica autoinmunitaria, como el lupus eritematoso sistémico o la enfermedad de Sjögren.
- O son parte de la dermatomiositis.

36. Señale las características clinicopatológicas más importantes de la polimiositis.

- Inicio gradual de un cuadro de debilidad que afecta a la musculatura proximal de los brazos y las piernas (p. ej., con dificultades para levantar objetos o subir escaleras).
- Dolor muscular, sensibilidad dolorosa a la palpación y artralgias de duración breve.
- Disfagia, tos y disnea.
- Hallazgos analíticos: incremento de la CK (5 a 30 veces), positividad para los anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti-Jo-1 (positivos en el 70% de los casos).
- En el electromiograma se observan «cambios miopáticos».
- La biopsia muscular muestra infiltrados intersticiales de linfocitos (principalmente, linfocitos T citotóxicos CD8), células plasmáticas y macrófagos, así como imágenes de necrosis de fibras musculares.

Véase la figura 21-7.

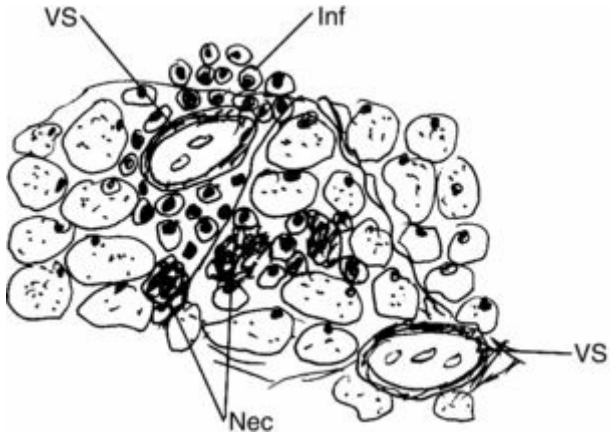


Figura 21-7. Polimiositis. La biopsia muscular muestra infiltrados de células inflamatorias (Inf), como linfocitos, macrófagos y células plasmáticas. Estos infiltrados se localizan alrededor de los vasos sanguíneos (VS) y en relación con fibras musculares necróticas o en desintegración (Nec).

37. ¿Qué es la dermatomiositis?

La dermatomiositis es una enfermedad autoinmunitaria que presenta características similares a las de la polimiositis; sin embargo, también incluye alteraciones cutáneas que afectan a la cara, el tórax y las extremidades. Se observa en personas de dos grupos de edad:

- **Adolescentes:** en este grupo predominan los pacientes de sexo femenino. Una característica frecuente es la erupción cutánea «color heliotropo» periorbitaria.
- **Personas de edad avanzada:** en este grupo están afectados con la misma frecuencia los varones y las mujeres. La enfermedad se asocia a un tumor maligno subyacente en aproximadamente el 15% de los casos.

38. Indique las diferencias entre la dermatomiositis y la polimiositis.

La polimiositis es una enfermedad muscular mediada por linfocitos T citotóxicos CD8+, mientras que la dermatomiositis parece estar mediada por anticuerpos. En los estudios con inmunohistoquímica sobre el músculo afectado se demuestra la presencia de depósitos de inmunoglobulina (Ig) G, IgM y complemento en las paredes de los vasos sanguíneos de calibre pequeño del músculo. También aparecen infiltrados perivasculares de células plasmáticas y de linfocitos B y abundantes linfocitos T colaboradores CD4+. A consecuencia de las alteraciones vasculares se produce una atrofia isquémica de las fibras musculares que se agrupan en la periferia de los fascículos. Esta atrofia perifascicular, en combinación con el depósito de inmunoglobulinas en las paredes vasculares, es diagnóstica de la dermatomiositis incluso en los casos en los que el músculo muestra infiltrados escasos de células inflamatorias.

39. ¿Cuáles son las formas infecciosas más importantes de miositis?

▪ **Miositis vírica:** es una enfermedad típicamente autolimitada y de evolución breve que aparece en el transcurso de muchas enfermedades víricas sistémicas como la gripe o los exantemas infantiles. La infección por el virus coxsackie B (enfermedad de Bornholm) se asocia a dolor muscular y se puede complicar con miocarditis.

▪ **Miositis bacteriana:** evoluciona como una infección localizada de tipo purulento o con formación de abscesos. Afecta a los músculos localizados en la vecindad de heridas infectadas o de zonas de inyección que se han infectado (p. ej., en los usuarios de drogas por vía parenteral). El tétanos y la gangrena gaseosa son complicaciones graves de la infección de las heridas por clostridios.

▪ **Miositis parasitaria:** la triquinosis es la miositis parasitaria más frecuente y se debe a la infestación de los músculos esqueléticos por *Trichinella spiralis* tras la ingestión de carne de cerdo insuficientemente cocinada.

Enfermedades De La Unión Neuromuscular

40. ¿Cuáles son las enfermedades que pueden alterar la transmisión de los impulsos que van desde el nervio hasta el músculo a través de la unión neuromuscular?

▪ **Miastenia grave:** en esta enfermedad, los anticuerpos frente al receptor de la acetilcolina (AC) bloquean la unión a los receptores situados en la superficie de la membrana muscular de la acetilcolina liberada por los nervios.

▪ **Síndrome de Eaton-Lambert:** esta enfermedad se debe a la presencia de anticuerpos frente a los canales del calcio en las terminaciones nerviosas. Los anticuerpos bloquean el flujo de calcio inhibiendo así la transmisión de los impulsos nerviosos.

▪ **Botulismo:** la neurotoxina elaborada por *Clostridium botulinum* bloquea la liberación de AC a partir de las terminaciones nerviosas y puede dar lugar a una parálisis generalizada con fallecimiento del paciente.

▪ **Parálisis por la picadura de garrapatas:** algunas garrapatas elaboran una toxina que inhibe la liberación de AC, lo que puede dar lugar a parálisis muscular.

41. Señale las características clave de la miastenia grave.

- Es una enfermedad autoinmunitaria causada por anticuerpos frente a los receptores de la AC en la unión neuromuscular.
- Afecta a tres de cada 100.000 personas y muestra una incidencia mayor en dos grupos de edad: en mujeres de 20 a 30 años y en varones de 50 a 60 años.
- En los pacientes jóvenes se pueden observar hiperplasia tímica (65%) y timoma (15%).
- Microscópicamente, el músculo tiene un aspecto normal.
- La debilidad muscular es generalizada, pero suele ser fluctuante y muestra una intensidad mayor al final del día.
- La debilidad afecta de manera más intensa a los músculos perioculares (ptosis y diplopía).
- La electromiografía muestra la disminución progresiva de la intensidad de la contracción muscular cuando hay estimulación repetida del mismo.
- La prueba del edrofonio da lugar a una mejoría inmediata debido a que este medicamento inhibe la acetilcolinesterasa.
- Se observan anticuerpos frente al receptor de la acetilcolina en el suero del 80% de los pacientes.

Véase la figura 21-8.

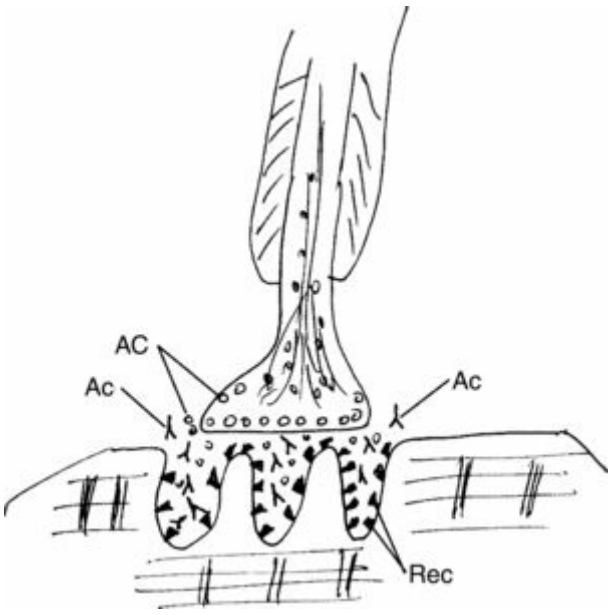


Figura 21-8. Miastenia grave. El esquema muestra el nervio y el músculo esquelético en la unión neuromuscular. La terminación nerviosa libera acetilcolina (AC), pero en la unión neuromuscular existen anticuerpos (Ac) que bloquean la unión de la AC a sus receptores (Rec) en las fibras musculares.

Tumores

42. ¿Cuáles son los tumores más frecuentes del músculo esquelético?

Los tumores benignos del músculo esquelético se originan característicamente a partir de los fibroblastos y de los vasos sanguíneos. Estos pequeños nódulos, como el hemangioma, el histiocitoma fibroso benigno y el lipoma, no suelen tener consecuencias clínicas. Los tumores malignos son infrecuentes y se incluyen característicamente en el grupo de los sarcomas de los tejidos blandos:

- **Rabdomiosarcoma:** es un tumor de las fibras musculares estriadas que afecta con mayor frecuencia a los niños. Tiene un elevado grado de malignidad, pero responde bien a la quimioterapia.
- **Histiocitoma fibroso maligno:** es un tumor de los fibroblastos y de las células de tipo histiocitario. Es el sarcoma de los tejidos blandos más frecuente en el adulto.
- **Liposarcoma:** es un tumor de las células adiposas que afecta con mayor frecuencia a los adultos. Se han descrito varios tipos, incluyendo formas de alto y bajo grado de malignidad.
- **Sarcoma sinovial:** es un tumor constituido por células mesenquimales indiferenciadas (sin relación física con la sinovial). Afecta característicamente a adultos jóvenes, tiene un elevado grado de malignidad y es resistente al tratamiento.
- **Leiomiosarcoma:** es un tumor de células musculares lisas que a menudo se origina a partir del músculo liso de las arterias. Microscópicamente es similar a los tumores de células musculares lisas uterinos y gastrointestinales.

Páginas En Internet

1. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed
2. http://www-medlib.med.utah.edu/WebPath/webpath.html#MENU
3. http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/index.html

Bibliografía

1. Alexanderson, H.; Lundberg, I.E., Inflammatory muscle disease: clinical presentation and assessment of patients, *Curr Rheumatol Rep* **9** (2007) 273-279.
2. Anderson, J.R., Recommendations for the biopsy procedure and assessment of skeletal muscle biopsies, *Virchows Arch* **431** (1997) 227-233.
3. Cohn, R.D.; Campbell, K.P., Molecular basis of muscular dystrophies, *Muscle Nerve* **23** (2000) 1456-1471.
4. Dalakas, M.C.; Hohlfeld, R., Polymyositis and dermatomyositis, *Lancet* **362** (2003) 971-982.
5. Deconinck, N.; Dan, B., Pathophysiology of Duchenne muscular dystrophy: current hypotheses, *Pediatr Neurol* **36** (2007) 1-7.

6. Griffin, T.A.; Reed, A.M., Pathogenesis of myositis in children, *Curr Opin Rheumatol* **19** (2007) 487-91.
7. Irani, S.; Lang, B., Autoantibody-mediated disorders of the central nervous system, *Autoimmunity* **41** (2008) 55-65.
8. Lisi, M.T.; Cohn, R.D., Congenital muscular dystrophies: new aspects of an expanding group of disorders, *Biochim Biophys Acta* **1772** (2007) 159-172.
9. Mendell, J.R.; Boue', D.R.; Martin, P.T., The congenital muscular dystrophies: recent advances and molecular insights, *Pediatr Dev Pathol* **9** (2006) 427-443.

Capítulo 22. Sistema Nervioso Central

Péter Molnár, MD, DSc

1. ¿Cuáles son las enfermedades más importantes del sistema nervioso central (SNC)?

- Malformaciones congénitas.
- Lesiones físicas del cerebro y la médula espinal.
- Trastornos vasculares.
- Infecciones.
- Enfermedades autoinmunitarias.
- Enfermedades neurodegenerativas.
- Enfermedades nutricionales, metabólicas y tóxicas.
- Tumores.

Reacción Del Sistema Nervioso Central Frente A Las Lesiones

2. Indique las respuestas anatomopatológicas a las agresiones más importantes de las neuronas.

▪ **Lesión aguda:** se debe con mayor frecuencia a hipoxia/isquemia, pero también puede estar en relación con compuestos tóxicos o agentes infecciosos que pueden destruir las neuronas. Las neuronas afectadas presentan núcleos picnóticos y un citoplasma acidófilo, que se tiñe intensamente de rojo con la eosina («rojo significa muerte») en los cortes histológicos convencionales teñidos con hematoxilina y eosina (HE).

▪ **Reacción axonal:** se produce tras la sección o la lesión grave del axón y se caracteriza por cambios histológicos y ultraestructurales en el citoplasma de la neurona (pericarion). Tras una lesión axonal, el pericarion aumenta de volumen. Ultraestructuralmente se observa una pérdida de los ribosomas del retículo endoplásmico rugoso (RER) (denominado sustancia de Nissl en las neuronas). Esta desgranulación del RER es visible mediante microscopia óptica en forma de una disminución de la basofilia y se denomina cromatólisis.

▪ **Formación de inclusiones neuronales:** las inclusiones neuronales pueden ser intracitoplásmicas o intranucleares. Son ejemplos característicos la lipofuscina (es decir, el pigmento de «desgaste» citoplásmico de color marrón que aparece en relación con el envejecimiento) y las inclusiones víricas (inclusiones citoplásmicas como los cuerpos de Negri en la rabia, inclusiones nucleares como las que se observan en la encefalitis herpética y que se denominan cuerpos de Cowdry tipo A o inclusiones nucleares y citoplásmicas que acompañan a la infección por citomegalovirus).

▪ **Acumulación de proteínas anómalas:** se observan cuerpos citoplásmicos neuronales en varias enfermedades neurodegenerativas, como los ovillos de degeneración neurofibrilar en la enfermedad de Alzheimer o los cuerpos citoplásmicos de Lewy constituidos por sinucleína α en la enfermedad de Parkinson.

▪ **Neuronofagia:** la fagocitosis de las neuronas lesionadas por parte de las células de la microglía e inflamatorias es una reacción frecuente frente a la lesión del SNC en diversas enfermedades infecciosas y tóxicas.

3. ¿Cuál es la reacción celular más frecuente frente a la lesión del SNC?

La gliosis es la reacción más frecuente frente a la lesión del SNC. Aparece en forma de hipertrofia e hiperplasia de los astrocitos fibrilares, algunos de los cuales presentan un citoplasma abundante y se transforman en los denominados gemistocitos. Las prolongaciones citoplásmicas de estos astrocitos constituyen una trama densa de «fibrillas gliales» que da lugar a la denominada cicatriz glial. La cicatriz glial difiere de la correspondiente a otros órganos por el hecho de que carece de colágeno.

Puntos Clave: Reacción Del Sistema Nervioso Central Frente A Las Lesiones ☑

1. Las neuronas son las células más vulnerables del sistema nervioso central.
2. La respuesta a las lesiones del sistema nervioso central incluye la reacción de las células gliales y los cambios circulatorios con desarrollo de edema.

4. ¿Cómo responden las células de la microglía a la lesión del SNC?

Las células de la microglía son macrófagos derivados de la médula ósea que se acumulan en la zona de lesión del SNC constituyendo los nódulos gliales. Las células de la microglía activadas muestran un alargamiento del núcleo que las convierte en células «en bastón». Estas células participan en la fagocitosis de las neuronas muertas en un proceso denominado neuronofagia.

5. ¿Cuáles son las formas más frecuentes de edema cerebral?

Se reconocen tres formas de edema cerebral: vasogénico, citotóxico e intersticial.

- **Edema vasogénico:** se caracteriza por la acumulación de líquido entre las neuronas y las células gliales, fundamentalmente en los espacios de Virchow-Robin que rodean a los vasos sanguíneos. Se produce como consecuencia de la alteración de la barrera hematoencefálica. El líquido sale del espacio vascular hacia el espacio intersticial del parénquima, a través del citoplasma de las células endoteliales vasculares o entre estas células a través de las uniones tensas alteradas. Puede ser localizado (p. ej., alrededor de un tumor o un absceso) o generalizado (p. ej., en la encefalitis o tras un traumatismo craneoencefálico).
- **Edema citotóxico:** en esta forma de edema, el líquido se acumula en el interior de las células. Se debe con mayor frecuencia a isquemia, hipoxia o ambas, con aparición de una tumefacción hidrópica de las neuronas y de las células gliales.
- **Edema intersticial:** se debe al incremento de la entrada en el parénquima cerebral del líquido cefalorraquídeo (LCR) a través del revestimiento ependimario. El líquido existente en los ventrículos se introduce en la sustancia blanca periventricular generalmente en el contexto de procesos asociados al incremento de la presión intraventricular del LCR. Esta forma de edema es generalmente una complicación de la hidrocefalia.

6. Describa las características macroscópicas del cerebro en el edema vasogénico generalizado.

Las características típicas que se observan en la autopsia son las siguientes:

- Aplanamiento y ensanchamiento de las circunvoluciones.
- Estrechamiento de los surcos, con una configuración en hendidura.
- Compresión de los ventrículos laterales.
- En el estudio del cerebro durante la autopsia se observa que éste tiene un peso superior al normal, que es más blando de lo habitual y que el líquido rezuma en las superficies de corte.
- Son evidentes los signos de herniación cerebral o cerebelosa.

7. Describa las distintas formas de herniación intracraneal cerebral o cerebelosa.

Las herniaciones (fig. 22-1) se deben al incremento del volumen intracraneal. Lo más habitual es que sean secundarias a lesiones ocupantes de espacio como tumores, hematomas o abscesos, aunque también pueden serlo a traumatismos. El desplazamiento de las diversas partes del cerebro es más evidente desde el punto de vista morfológico en tres zonas de herniación:

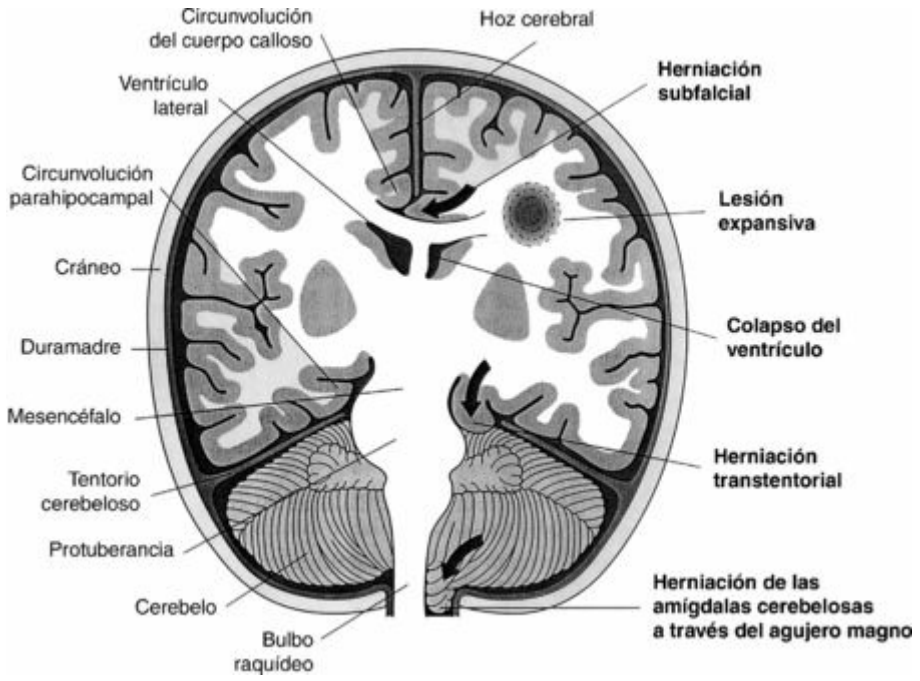


Figura 22-1. Herniaciones cerebrales.
(De Stevens A, Lowe J: *Pathology*. Londres, Mosby, 1995. Reproducida con autorización, pág. 399.)

▪ **Herniación de la circunvolución del cuerpo calloso (herniación subfalcial):** se debe a una lesión ocupante de espacio hemisférica unilateral (p. ej., absceso, hematoma o tumor) que incrementa el volumen de uno de los hemisferios, altera la posición de las estructuras de la línea media (desplazamiento de la línea media) y empuja la circunvolución del cuerpo calloso ipsilateral bajo la hoz cerebral, dando lugar a su herniación. En el tejido herniado se pueden observar necrosis y hemorragias focales, además de la reducción del flujo sanguíneo en zonas más alejadas (por compresión de la arteria cerebral anterior).

▪ **Herniación transtentorial (herniación del uncus [gancho] del hipocampo):** se debe a la expansión de uno o ambos compartimentos tisulares supratentoriales (hemisferios cerebrales). La circunvolución del uncus (gancho) del hipocampo queda desplazada en uno o ambos lados y experimenta herniación por debajo del borde libre y rígido del tentorio cerebeloso. Al mismo tiempo, queda comprimido el III par craneal ipsilateral entre el tentorio y el lóbulo temporal en expansión, lo que se refleja en la dilatación de la pupila ipsilateral y en la alteración de los movimientos oculares del mismo lado.

▪ **Herniación amigdalar:** puede ser uni o bilateral, y es un problema potencialmente mortal debido a que las amígdalas cerebelosas herniadas a través del agujero magno comprimen los centros respiratorios y cardíacos vitales localizados en el bulbo raquídeo. La compresión de estos centros vitales puede dar lugar a parálisis cardíaca, respiratoria o ambas.

8. Defina las malformaciones relacionadas con alteraciones en el cierre del tubo neural y señale las formas más frecuentes.

Las malformaciones debidas a la falta de cierre dorsal del tubo neural fetal se conocen como disrafismo. Se reconocen dos formas principales de disrafismo: craneal y espinal; ambas presentan varios subtipos.

- **Disrafismo craneal:** se asocia a la formación incompleta del cráneo y es más frecuente en forma de anencefalia o de encefalocele. Esta malformación cerebral grave suele ser incompatible con la vida.
- **Disrafismo espinal:** este grupo de malformaciones congénitas incluye la espina bífida oculta, el meningocele, el mielomeningocele y la raquisquisis; todas ellas se caracterizan por un cierre defectuoso de intensidad variable del segmento lumbosacro (lo más frecuente) del tubo neural, los arcos vertebrales y, en los casos más graves, la piel. Las formas graves del disrafismo espinal son incompatibles con la vida. No obstante, la espina bífida oculta no amenaza la vida del paciente y solamente se acompaña de problemas neurológicos que afectan a las extremidades inferiores.

9. Señale las causas más frecuentes de las malformaciones congénitas del SNC.

Se desconoce la causa de la mayor parte de las malformaciones congénitas del SNC. Las siguientes son las causas mejor conocidas:

- Infecciones intrauterinas fetales, como las causadas por el complejo TORCH, que incluye toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus (CMV), virus herpes y otros procesos como sífilis, listeriosis, leptospirosis e infecciones víricas por el virus varicela-zóster, el virus de Epstein-Barr, etc.; la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1) durante la vida fetal también puede causar lesiones en el SNC.
- Alteraciones cromosómicas (trisomías 13-15 y 18).
- Síndrome alcohólico fetal.
- Ingesta de fenitoína y otros medicamentos antiepilépticos.

Traumatismos

10. ¿Cuáles son las formas principales de lesión de la médula espinal o el cerebro causadas por fuerzas físicas?

Las fracturas craneales se suelen acompañar de lesiones parenquimatosas, tales como:

- **Contusiones («magulladuras»):** este tipo de lesión se debe a cuadros rápidos de aceleración o desaceleración del cráneo y el cerebro. Incluye típicamente una lesión por golpe en la zona del impacto de la fuerza y una contusión de contragolpe que se localiza en el extremo diametralmente opuesto a la primera.
- **Laceraciones (desgarros tisulares):** es una forma grave de lesión cerebral que se observa característicamente en los accidentes de tráfico. Se asocia a hemorragias y a mortalidad elevada.
- **Lesión axonal difusa:** se suele observar en la sustancia blanca parasagital o centroaxial profunda. Este tipo de lesión se debe a la aplicación de fuerzas tangenciales en planos laminares del cerebro y se acompaña frecuentemente de hemorragias focales.
- **Desgarro de los vasos sanguíneos cerebrales:** esta lesión vascular traumática se acompaña de hemorragias.
- **Heridas penetrantes:** se deben con mayor frecuencia a proyectiles.

Puntos Clave: Traumatismos ☑

1. Las lesiones físicas pueden dañar directamente el cerebro y la médula espinal, o bien pueden causar hemorragias, que, a su vez, dan lugar a lesiones cerebrales secundarias.
2. Las hemorragias en los diversos compartimentos del espacio intracraneal causan síndromes clínicos específicos que pueden ser mortales.

11. Describa las lesiones traumáticas más frecuentes de la médula espinal.

Los cuadros de conmoción, contusión, laceración y heridas penetrantes son similares a los que se observan en otras localizaciones del SNC. Son específicas de la médula espinal las lesiones por extensión y flexión excesivas.

- **Lesión por extensión excesiva:** se observa característicamente en la médula cervical y se debe al desplazamiento súbito y en dirección posterior de la cabeza, con rotura del ligamento espinal anterior. La denominada angulación posterior de las vértebras cervicales se acompaña de la contusión del segmento posterior de la médula cervical.
- **Lesión por flexión excesiva:** afecta también a la médula cervical y se debe a un traumatismo que causa compresión de una de las vértebras cervicales. Esta fractura por «desgarro» del cuerpo vertebral se debe generalmente a una fuerza de impacto que desplaza con rapidez la cabeza en direcciones inferior y anterior. Se acompaña de angulación anterior y de la contusión anterior consecutiva de la médula cervical.

12. ¿Cuáles son las formas más importantes de hemorragia intracraneal?

El traumatismo craneoencefálico da lugar con frecuencia a hemorragia en alguno de los compartimentos intracraneales. Las formas más importantes de hemorragia o hematoma intracraneales son las siguientes:

- Hematoma epidural.
- Hematoma subdural.
- Hematoma subaracnoideo.
- Hemorragia intracerebral (parenquimatosa).
- Hemorragia intraventricular, también denominada hidrocefalia interna.

13. ¿Qué es el hematoma epidural?

La hemorragia epidural se debe a fracturas óseas en la base del cráneo que desgarran la arteria meníngea media. La hemorragia arterial da lugar a la aparición de un hematoma en el espacio virtual localizado entre la parte interna de los huesos craneales y la duramadre. El hematoma que se forma a consecuencia de la presión arterial muestra un crecimiento progresivo y, en los casos en los que no se lleva a cabo una intervención quirúrgica adecuada, es invariablemente mortal al cabo de varias horas.

14. ¿Qué es el hematoma subdural?

La hemorragia subdural se debe a la sección traumática de las «venas conectoras» que unen las venas cerebrales superficiales a los senos venosos durales. Esta hemorragia venosa puede interrumpirse por sí misma a medida que la presión existente en su exterior supera a la correspondiente en el interior de la luz vascular. No obstante, según se reducen los coágulos sanguíneos y la presión externa sobre las venas conectoras, la hemorragia puede recidivar incluso tras un traumatismo craneoencefálico de grado menor. Los hematomas subdurales se observan característicamente tras traumatismos craneoencefálicos repetidos, tal como ocurre en:

- Los alcohólicos crónicos, que tienden a tropezar y caerse.
- Los ancianos, especialmente los que están hospitalizados o viven en residencias y que a menudo se caen de la cama.
- Los boxeadores.

Los hematomas subdurales pueden cursar con síntomas neurológicos, pero en algunos casos pueden no ser detectados en vida y solamente se descubren en la autopsia.

Trastornos Vasculares

15. Indique cuáles son los aneurismas que se observan con mayor frecuencia en el SNC.

Un aneurisma es una dilatación circunscrita y segmentaria de una arteria. Las formas más importantes de los aneurismas intracraneales son las siguientes:

- **Aneurismas saculares:** estos pequeños aneurismas saculares se localizan característicamente en el polígono de Willis y a su alrededor, en la base cerebral. Se originan en las zonas de ramificación arterial, que son zonas de los vasos que muestran debilidad congénita. La rotura de estos aneurismas da lugar a una hemorragia subaracnoidea, intraparenquimatosa o intraventricular que generalmente es mortal.
- **Aneurismas ateroscleróticos:** estos aneurismas pueden afectar a las arterias extraparenquimatosas o intracerebrales. Lo más frecuente es que sean asintomáticos y no presenten rotura.
- **Microaneurismas hipertensivos:** la hipertensión de larga evolución da lugar al depósito de sustancias lipídicas e hialinas en la pared de las pequeñas ramas de las arterias y las arteriolas penetrantes. Estos depósitos debilitan la pared vascular y causan aneurismas microscópicos de Charcot-Bouchard.

Puntos Clave: Trastornos Vasculares ☑

1. El accidente cerebrovascular puede ser debido a hemorragia intracerebral o a infarto.
2. La isquemia cerebral puede dar lugar únicamente a alteraciones funcionales transitorias o bien a lesiones diversas como un infarto en territorio límite o un cuadro de necrosis laminar.

16. ¿Qué son las malformaciones arteriovenosas cerebrales?

Las malformaciones arteriovenosas (MAV) se deben a la formación alterada de los capilares en una parte normal del cerebro. Así, la sangre arterial se introduce directamente en las venas, generalmente a través de anastomosis arteriovenosas que se forman en la zona patológica. Las MAV típicas están constituidas por arterias y venas tortuosas que forman redes corticales y subcorticales de derivaciones arteriovenosas «de tipo saco de gusanos» en el seno de un tejido glial cargado de hemosiderina. Las MAV presentan un flujo sanguíneo elevado, muestran a menudo pulsación y pueden ser el origen de hemorragias parenquimatosas y subaracnoideas, así como de convulsiones.

17. Indique las causas más importantes de la hemorragia intracerebral no traumática (es decir, del accidente cerebrovascular hemorrágico).

▪ **Hipertensión:** la hipertensión sistémica crónica y grave (generalmente no controlada) es la causa más frecuente del accidente cerebrovascular hemorrágico. La hipertensión acelera la arteriosclerosis de las arterias de calibre grande y también causa lipohialinosis en las ramas más pequeñas, potenciando así la aparición de aneurismas de Charcot-Bouchard que muestran tendencia a la rotura. Las hemorragias hipertensivas son más frecuentes en los ganglios basales y tienen una incidencia menor en el cerebelo y en el bulbo raquídeo.

▪ **Alteraciones de la coagulación:** lo más habitual es que este tipo de hemorragias aparezca en las fases terminales de la leucemia y de la trombocitopenia grave.

▪ **Rotura de aneurismas saculares:** dado que la sangre sale a presión de las arterias alteradas, puede introducirse en el parénquima cerebral y alcanzar incluso los ventrículos. Así, se puede observar la presencia de sangre no solamente en el espacio subaracnoideo, sino también en el interior del parénquima cerebral (hemorragias mixtas: subaracnoideas y parenquimatosas/intraventriculares).

18. ¿Cuáles son las localizaciones más frecuentes de la hemorragia cerebral hipertensiva?

- Los ganglios basales y el tálamo (65%).
- La protuberancia (15%).
- El cerebelo (10%).

19. ¿Cuáles son las consecuencias anatomopatológicas de la isquemia cerebral global?

La reducción generalizada de la cantidad de oxígeno en todo el SNC puede dar lugar a:

- **Ataque isquémico transitorio (AIT):** no se acompaña de secuelas morfológicas.
- **Muerte neuronal focal:** afecta característicamente en primer lugar a las neuronas más vulnerables (p. ej., las del hipocampo y las células de Purkinje).
- **Infarto en un territorio vascular límite:** se observa típicamente en los procesos hipotensivos (p. ej., el shock cardiógeno y la hemorragia masiva) y afecta a las zonas límite entre los territorios vasculares de dos arterias principales (p. ej., la zona irrigada por las arterias cerebrales anterior y media).
- **Necrosis laminar:** esta forma de necrosis afecta generalmente a las capas profundas de la corteza cerebral, es decir, la zona que recibe la sangre procedente de los vasos sanguíneos que alcanzan la corteza desde la superficie cerebral («ramas penetrantes cortas»).

20. ¿Cuáles son las causas más importantes de la oclusión de las arterias cerebrales?

- **Trombos:** la mayor parte de los trombos se produce sobre lesiones de ateroma con rotura. Son la causa del 80% de los infartos cerebrales.
- **Tromboembolia:** la mayor parte de estos procesos se origina en las cavidades o las válvulas cardíacas y en las arterias de calibre grande.

Infecciones

21. ¿Cuáles son las vías de entrada más frecuentes de los agentes infecciosos en el espacio intracraneal?

▪ **Diseminación vascular:** la mayor parte de los microorganismos alcanza el cerebro y las meninges a través del torrente sanguíneo arterial. La sangre venosa también puede transportar agentes infecciosos desde los tejidos perioculares y perinasales infectados.

▪ **Extensión directa a partir de estructuras adyacentes:** estas infecciones pueden proceder del oído medio o los senos infectados. El virus herpes que reside en el ganglio trigémino en los pacientes con infección latente también puede diseminarse hacia el cerebro.

▪ **Vía neuronal ascendente:** algunos virus, como el de la rabia, ascienden hasta el cerebro a lo largo de los axones de los nervios periféricos.

▪ **Heridas penetrantes:** las bacterias pueden ser inoculadas directamente en el cerebro por proyectiles u objetos punzantes como un arma blanca, y también pueden introducirse a través de una herida abierta o una herida quirúrgica.

22. ¿Cuáles son las enfermedades infecciosas más importantes del SNC?

▪ **Meningitis:** la infección se puede limitar al espacio subaracnoideo (leptomeningitis) o bien puede diseminarse hacia el cerebro (meningoencefalitis). Esta infección puede ser aguda o crónica. Según el aspecto del líquido cefalorraquídeo, la meningitis se puede clasificar como purulenta (bacteriana) o serosa (vírica).

▪ **Encefalitis:** la inflamación del cerebro se debe con mayor frecuencia a virus. Puede ser difusa (es decir, con afectación de todo el cerebro) o estar localizada en una parte del encéfalo. También puede combinarse con meningitis (meningoencefalitis).

▪ **Absceso cerebral:** esta infección purulenta localizada del cerebro se debe característicamente a bacterias. Los abscesos pueden ser solitarios o múltiples (generalmente, en la sepsis).

23. Señale las causas más frecuentes de la meningitis bacteriana aguda.

La infección puede ser debida a diversos microorganismos. *Streptococcus pneumoniae* se ha convertido en la causa más frecuente debido a que las vacunaciones han eliminado otros muchos microorganismos como *Hemophilus influenzae*. En los recién nacidos, la meningitis bacteriana se debe con mayor frecuencia a *Escherichia coli* y a los estreptococos del grupo B. Entre los niños y los adultos jóvenes, una causa importante es *Neisseria meningitidis* (meningococo), que puede dar lugar a pequeños brotes epidémicos en cuarteles del ejército o en residencias de estudiantes. Las bacterias gramnegativas (*E. coli, Klebsiella* y *Enterobacter*) causan meningitis en personas con inmunosupresión tras un traumatismo craneoencefálico o después de una intervención quirúrgica cerebral.

24. Describa las características macro y microscópicas de la meningitis bacteriana aguda.

- El cerebro presenta edema y congestión.
- El espacio subaracnoideo está ocupado por un exudado purulento. El material purulento es más aparente en los surcos de la convexidad y en las cisternas subaracnoideas de la base cerebral.
- Microscópicamente, el exudado del espacio subaracnoideo está constituido predominantemente por neutrófilos vivos y muertos.

25. Señale las causas más importantes de la meningitis crónica.

La meningitis aguda causada por bacterias resistentes al tratamiento puede convertirse en crónica, pero incluso en estos casos el exudado sigue siendo purulento. La meningitis purulenta prolongada se debe diferenciar clínicamente y por motivos terapéuticos de la meningitis crónica causada por microorganismos que dan lugar típicamente a enfermedades crónicas. Esta forma de meningitis crónica presenta típicamente un curso lento a lo largo de semanas o meses. La meningitis crónica puede observarse en:

- La tuberculosis (con una prevalencia elevada en los países en vías de desarrollo, aunque es infrecuente en Estados Unidos).
- Las enfermedades fúngicas, especialmente en las personas con inmunosupresión que presentan síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).
- La enfermedad de Lyme causada por *Borrelia burgdorferi.*
- La sífilis causada por *Treponema pallidum* (la infección del SNC es característica de la sífilis terciaria).

26. Describa los hallazgos anatomopatológicos en la meningitis crónica.

Los hallazgos anatomopatológicos en las diferentes formas de meningitis crónica varían en función del microorganismo causal. La infección habitualmente está más circunscrita que en la meningitis aguda y se puede localizar en diversas partes del cerebro. Por ejemplo, la meningitis tuberculosa afecta característicamente a las cisternas basales y los surcos laterales, que están ocupados por un material gelatinoso de coloración blanquecino-grisácea. Histológicamente, estas lesiones contienen granulomas caseificantes. En las formas secundaria y terciaria de la sífilis, las meninges muestran un engrosamiento focal irregular. Estas alteraciones son más prominentes alrededor de la médula espinal, pero también se pueden observar en la convexidad de los hemisferios cerebrales o cerebelosos. Desde el punto de vista histológico, las meninges engrosadas contienen infiltrados de linfocitos y células plasmáticas, dispuestos característicamente alrededor de los vasos sanguíneos meníngeos. La sífilis terciaria también puede dar lugar a una inflamación granulomatosa (gomas sifilíticos).

27. Señale cuáles son las causas más importantes de la meningitis vírica.

La meningitis vírica (también denominada meningitis aséptica) puede tener lugar en el contexto de una enfermedad vírica sistémica (p. ej., varicela, parotiditis y sarampión) o bien puede estar limitada al SNC. En el segundo caso puede ser esporádica (p. ej., infección por el virus herpes) o epidémica (p. ej., arbovirus transmitidos por artrópodos como en las encefalitis equinas oriental y occidental) y se asocia a menudo a encefalitis (es decir, es una meningoencefalitis).

28. ¿Qué es la tabes dorsal?

La tabes dorsal (fig. 22-2) es una manifestación de la sífilis terciaria que afecta a la médula espinal lumbar. La meningitis sifilítica da lugar a fibrosis con compresión de las raíces nerviosas posteriores. En circunstancias normales, las raíces aferentes de los nervios, que parten de los ganglios espinales, forman las columnas posteriores de la médula espinal y transmiten los impulsos propioceptivos y sensitivos. La degeneración walleriana, debida a la lesión de los axones que se introducen en la médula, causa alteraciones en las columnas posteriores. Clínicamente, estos pacientes muestran una pérdida de la sensibilidad vibratoria y propioceptiva, lo que altera su marcha. La degeneración articular causa deformidades (articulaciones de Charcot) y se observa con frecuencia.

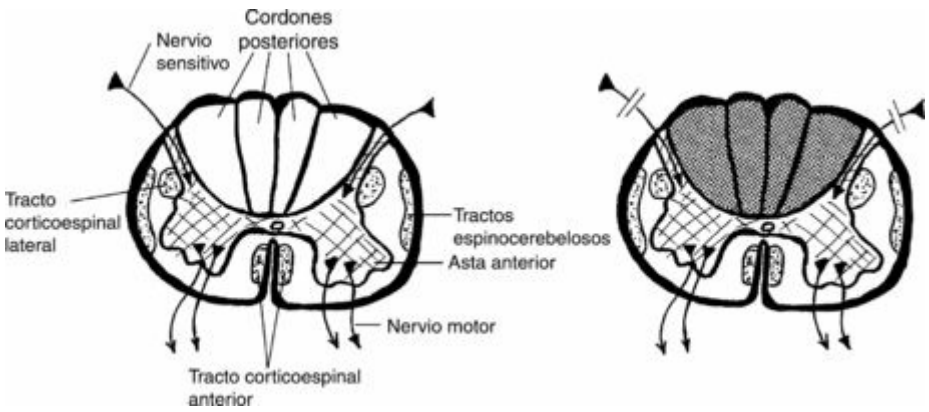


Figura 22-2. Tabes dorsal. Desestructuración de las raíces nerviosas posteriores por la fibrosis meníngea con degeneración walleriana en los cordones posteriores de la médula (área sombreada).

29. ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas típicas de las meningitis aguda y crónica?

- Cefalea, generalmente de inicio súbito y de gran intensidad, localizada con frecuencia en la frente.
- Fiebre (elevada, mayor de 40 °C en la meningitis bacteriana aguda y menos intensa en la meningitis aséptica).
- Los pródromos se observan a menudo en la meningitis vírica, pero las infecciones bacterianas pueden tener un inicio súbito.
- Náuseas y vómitos.
- Rigidez del cuello.
- Confusión mental, somnolencia, fotofobia, convulsiones y síntomas neurológicos.
- Signo de Kernig (la flexión de la cadera induce dolor en la rodilla).
- Signo de Brudzinski (la flexión del cuello induce un movimiento espontáneo de flexión en las caderas y las rodillas).
- Incremento de la presión del líquido cefalorraquídeo (LCR) con cambios en su composición bioquímica.

Véase la tabla 22-1.

TABLA 22-1 El líquido cefalorraquídeo en diversas formas de meningitis

	Células	**Proteínas**	**Glucosa**
	(0-10 mm ^{3})	(Normal <40 mg/dl)	(Normal 40-60 mg/dl)
Bacteriana	Neutrófilos	↑	↓
Tuberculosa	Linfocitos	↑	↓
Vírica	Linfocitos*	↑	Normal

*En la encefalitis vírica, los neutrófilos pueden estar presentes durante las primeras 24-48 horas. Sin embargo, en la meningitis vírica, el exudado es considerablemente menos prominente que en la infección bacteriana (>1.000 células/µl). El exudado en la infección bacteriana es característicamente purulento y el líquido cefalorraquídeo tiene un aspecto turbio o incluso amarillento.

30. Indique las complicaciones de la meningitis.

▪ Hidrocefalia por obstrucción del LCR a consecuencia de las adherencias en las meninges.

▪ Problemas neurológicos secundarios a la destrucción de estructuras cerebrales subyacentes.

▪ Epilepsia por alteraciones cerebrales focales o por cicatrización o adherencias en las meninges.

▪ Formación de abscesos en el cerebro o en el espacio subdural (especialmente en los niños).

▪ Compresión de la médula espinal o los nervios craneales, como en la tabes dorsal.

31. Señale los aspectos más importantes de la patogenia y la anatomía patológica de los abscesos cerebrales.

▪ Los cuadros supurativos localizados cerebrales se deben a bacterias piógenas (*Streptococcus pneumoniae* o *Staphylococcus aureus*) y cursan clínicamente en forma de lesiones ocupantes de espacio de carácter destructivo.

▪ Pueden ser solitarios (originados a partir de focos locales de infección) o múltiples (en la sepsis y la embolia séptica por endocarditis). También representan una complicación de la meningitis supurativa.

▪ Los abscesos solitarios pueden originarse a partir de infecciones supurativas de los senos nasales (lóbulo frontal), el oído medio y la apófisis mastoides del hueso temporal (lóbulo temporal o cerebelo).

▪ El absceso hematógeno solitario suele ser consecuencia de una embolia séptica originada en cuadros de endocarditis valvular infecciosa. Los émbolos causan un infarto cerebral que, más adelante, presenta infección y se transforma en un absceso.

32. Señale los hallazgos clínicos más importantes del absceso cerebral.

▪ Hay signos y síntomas generales de infección e incremento de la presión intracraneal (p. ej., somnolencia y papiledema). La hipertensión intracraneal progresiva puede causar hemiplejía, convulsiones e incluso coma.

▪ Los hallazgos en el LCR son inespecíficos y carecen de valor diagnóstico en la mayor parte de los casos (positividad del cultivo bacteriano en el 10% de los pacientes).

▪ La tomografía computarizada (TC) muestra las típicas lesiones con captación en anillo.

▪ Si no se trata mediante cirugía y antibióticos es mortal en la mayor parte de los casos.

Puntos Clave: Infecciones y Enfermedades Inmunológicas ☑

1. Las infecciones del sistema nervioso central (SNC) pueden dar lugar a meningitis, encefalitis o abscesos cerebrales.

2. Las causas más frecuentes de las infecciones del SNC son los virus y las bacterias, pero en los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida también pueden aparecer infecciones parasitarias y fúngicas.

3. Las infecciones dan lugar a alteraciones distintivas en el líquido cefalorraquídeo que se pueden reconocer en la muestra obtenida mediante la punción lumbar.

4. La enfermedad de Creutzfeld-Jakob es una encefalopatía espongiforme causada por priones.

5. La esclerosis múltiple es una enfermedad inmunológica caracterizada por desmielinización multifocal en el SNC.

33. Diga cuáles son los rasgos fundamentales de la encefalitis vírica.

▪ Se asocia a menudo a meningitis (meningoencefalitis).

▪ La mayor parte de las infecciones se originan por vía hematógena.

▪ Puede ser difusa o puede localizarse preferentemente en áreas específicas (p. ej., la poliomielitis afecta a las astas anteriores de la médula espinal y el virus herpes simple afecta al lóbulo temporal).

▪ Algunas infecciones afectan a personas previamente sanas (p. ej., la encefalitis epidémica transmitida por artrópodos, la rabia y la poliomielitis), pero en muchos casos estas infecciones afectan de manera más frecuente o exclusiva a personas inmunosuprimidas (p. ej., encefalitis por CMV).

▪ El virus puede permanecer en forma latente (p. ej., virus herpes simple en el nervio trigémino) y reactivarse más adelante cuando se modifica la interacción entre el huésped y el virus.

34. ¿Cuáles son las características microscópicas de la infección vírica?

- Infiltrados perivasculares de linfocitos (manguitos perivasculares).
- Lesión neuronal seguida de fagocitosis de las células lesionadas y destruidas, por efecto de las células de la microglía y de los macrófagos (neuronofagia y nódulos microgliales).
- En algunas enfermedades, pero no en todas, se observan inclusiones intraneuronales.
- Edema y ampliación de los espacios perivasculares.
- Meningitis concomitante (meningoencefalitis).

Véase la figura 22-3.

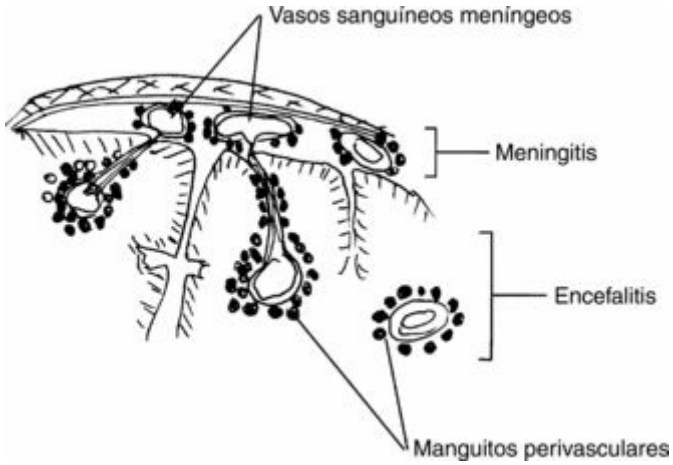


Figura 22-3. Meningoencefalitis vírica. Entre los hallazgos histopatológicos se incluyen los infiltrados perivasculares de linfocitos en el tejido cerebral (manguitos perivasculares). Los vasos sanguíneos meníngeos también están rodeados por estas células inflamatorias.

35. Indique cuáles son las infecciones víricas que se acompañan de inclusiones celulares visibles mediante microscopia óptica.

▪ En la infección por CMV se observa un aumento del tamaño de las neuronas, que contienen las típicas inclusiones intranucleares azuladas en «ojo de lechuza». El citoplasma también contiene viriones y muestra una coloración azulada.

▪ El virus herpes simple se asocia a la aparición de inclusiones nucleares tipo A de Cowdry (rodeadas por un espacio claro) o bien a inclusiones que dan un aspecto «manchado» al núcleo. Las inclusiones herpéticas se localizan en las neuronas, las células de la glía y las células endoteliales.

▪ La infección por el virus de la rabia se acompaña de la formación de inclusiones citoplásmicas (cuerpos de Negri) en las neuronas.

▪ El virus del sarampión, que causa la panencefalitis esclerosante subaguda, da lugar a inclusiones intranucleares en las neuronas. Estas inclusiones presentan un halo claro a su alrededor.

▪ El virus JC (perteneciente al grupo de los papovavirus) causa la leucoencefalopatía multifocal progresiva, en la que se observan inclusiones intranucleares «en vidrio esmerilado» en los oligodendrocitos.

36. ¿Cuáles son las características típicas de las encefalitis víricas transmitidas por artrópodos?

- El virus reside en el huésped animal (p. ej., el caballo).
- El virus es transmitido por artrópodos (p. ej., mosquitos o garrapatas).
- La enfermedad es a menudo epidémica.
- La encefalitis difusa presenta histológicamente infiltrados linfocitarios perivasculares y focos diseminados de necrosis que afectan a las sustancias blanca y gris.
- A menudo son prominentes la vasculitis necrosante y la neuronofagia.

37. Indique las características principales de la encefalitis por CMV.

▪ Es la infección vírica oportunista más importante del SNC en las personas con inmunosupresión.

▪ También puede formar parte del síndrome TORCH en los recién nacidos.

▪ Histológicamente se observa una encefalitis hemorrágica y necrosante.

▪ No existe una localización preferencial; la enfermedad puede afectar a cualquier parte del cerebro, el revestimiento ependimario de los ventrículos (ependimitis) y el plexo coroideo.

▪ En el estudio microscópico, las células infectadas por el CMV están aumentadas de tamaño y contienen inclusiones víricas en el citoplasma y en el núcleo. Estas inclusiones se observan en neuronas, células de la guía y células endoteliales, así como también en las células ependimarias y del plexo coroideo.

▪ La calcificación de las lesiones antiguas es una característica frecuente, especialmente en los recién nacidos.

38. Señale las características principales de la poliomielitis.

▪ Es extremadamente infrecuente en Estados Unidos; esta enfermedad ha sido controlada de manera completa mediante la vacunación preventiva a una edad temprana.

▪ La infección por enterovirus a través de la vía fecal-oral se inicia en forma de una gastroenteritis.

▪ El virus se disemina por vía hematógena hasta la médula espinal, causando una meningoencefalitis.

▪ El virus infecta preferentemente a las neuronas motoras del asta anterior de la médula y las destruye tras una fase breve de meningoencefalitis aséptica.

▪ Se produce una parálisis flácida de gravedad variable.

▪ A menos que exista una parálisis lumbar grave, la mayor parte de los pacientes solamente sufre consecuencias limitadas (defectos motores).

▪ Los casos graves son mortales. El fallecimiento puede ser debido a la afectación de los músculos respiratorios.

39. Describa las características anatomopatológicas de la rabia.

▪ La rabia está causada por un virus ARN monocatenario que presenta cubierta (rabdovirus).

▪ El virus es transmitido por la mordedura (saliva infectada) de animales salvajes carnívoros (p. ej., zorros, murciélagos y perros).

▪ El virus alcanza el SNC por desplazamiento axoplásmico centrípeto y llega a los órganos (glándulas salivales) mediante propagación intraaxonal centrífuga.

▪ Se observa una perivasculitis linfocitaria alrededor de los vasos de calibre pequeño del tronco encefálico, los ganglios basales y el hipotálamo.

▪ Cuerpos de Negri más prominentes en hipocampo, células de Purkinje y tronco encefálico.

▪ La reacción inflamatoria glial cerebral que acompaña a la infección es casi inexistente.

▪ Clínicamente aparece una encefalopatía generalizada que cursa con irritabilidad, convulsiones, contractura de los músculos faríngeos (hidrofobia con incapacidad para deglutir el agua) y delirio en la fase terminal.

▪ La vacunación preventiva y la vacunación seriada de las personas infectadas son eficaces. Después de que el virus alcanza el cerebro, el fallecimiento es inevitable.

40. ¿Cómo afecta al SNC la infección por el VIH-1?

▪ Encefalitis subaguda en el complejo SIDA-demencia (demencia, apatía, depresión, ataxia, incontinencia intestinal y vesical y convulsiones).

▪ Mielopatía vacuolar (vacuolización intensa en las columnas posteriores y laterales de la médula, de manera similar a la degeneración combinada subaguda), posiblemente debida a la alteración del metabolismo de la vitamina B_{12}; causa ataxia y paraparesia espástica.

▪ Da lugar a una neuropatía periférica relacionada con el SIDA; es una polineuropatía desmielinizante aguda y crónica, y también pueden aparecer otras neuropatías secundarias a desmielinización segmentaria, degeneración axonal e infiltración de las estructuras neurales por células inflamatorias mononucleares.

▪ Aparecen infecciones causadas por microorganismos oportunistas, fundamentalmente *Toxoplasma gondii, Cryptococcus neoformans, Candida albicans* y *Aspergillus fumigatus*.

41. ¿Cuáles son los hallazgos anatomopatológicos típicos en la encefalopatía por VIH?

- Atrofia cerebral leve con surcos moderadamente ensanchados y ventrículos dilatados.
- Los hallazgos típicos, aunque no diagnósticos, son la presencia de nódulos microgliales diseminados con células gigantes multinucleadas en la sustancia blanca subcortical, el diencéfalo y el tronco encefálico, con focos de necrosis y gliosis; células endoteliales hinchadas y macrófagos espumosos perivasculares; y tumefacción axonal y gliosis multifocal en la sustancia blanca.

42. ¿Qué es la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)?

La LMP es una infección causada por el virus JC (sin relación con la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob). El virus infecta los oligodendrocitos y da lugar a inclusiones nucleares y a una desmielinización progresiva e implacable con áreas de tamaño variable en el tronco encefálico, el cerebro y el cerebelo. Los focos de desmielinización muestran abundantes macrófagos espumosos y disminución de los axones. La presencia de astrocitos reactivos a menudo irregulares y de formas extrañas, con núcleos hipercromáticos y frecuentemente múltiples, puede plantear la posibilidad de un tumor en las biopsias cerebrales estereotáxicas y estas características son un componente típico de los focos de destrucción.

43. ¿Cuáles son las características más importantes de la infección por criptococos?

▪ *Cryptococcus neoformans* es eliminado en las heces de las palomas y la infección se produce por inhalación de las mismas.

▪ Lo más habitual es que sea una infección oportunista en personas inmunodeficientes que sufren SIDA, linfoma o leucemia; también puede aparecer durante el tratamiento con fármacos citotóxicos y esteroides.

▪ Evoluciona en forma de una meningitis/meningoencefalitis crónica con fibrosis meníngea que causa hidrocefalia. El exudado subaracnoideo tiene una consistencia gelatinosa.

▪ El diagnóstico se realiza mediante la identificación de los criptococos en el LCR. Estos hongos presentan una cápsula de proteoglicanos que se puede demostrar en las preparaciones histológicas teñidas con tinta china.

▪ La extensión de la infección al cerebro da lugar a la aparición de lesiones quísticas que presentan sólo una mínima reacción inflamatoria.

▪ Las infecciones no tratadas son mortales.

44. Señale las características clave de la toxoplasmosis del SNC.

▪ La infección cerebral por *Toxoplasma gondii* tiene lugar en forma de una infección oportunista en los pacientes con SIDA o con otras enfermedades asociadas a inmunosupresión, y también en los recién nacidos.

▪ La infección aguda causa una necrosis cerebral extensa en la que las lesiones están rodeadas por hemorragias petequiales.

▪ La infección afecta con mayor frecuencia a los ganglios basales y al tronco encefálico.

▪ Microscópicamente se observan áreas de necrosis con quistes de toxoplasmas rodeadas por infiltrados de macrófagos.

▪ Las lesiones crónicas (tratadas) son quísticas y están rellenas de material necrótico. Generalmente es difícil encontrar el parásito en estas lesiones. Las calcificaciones pueden ser prominentes.

45. Indique cuáles son las infecciones más importantes causadas por priones.

▪ La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es el proceso patológico más frecuente causado por priones, con una incidencia de un caso por cada millón de personas.

▪ El síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker.

▪ El insomnio familiar mortal (IFM).

▪ El kuru.

▪ Los equivalentes animales de la enfermedad humana: scrapie (ovejas y cabras), la encefalopatía transmisible del visón y la encefalopatía espongiforme bovina (EEB, «enfermedad de las vacas locas»).

46. ¿Qué son los priones?

Los priones son proteínas anómalas con una estructura laminar con plegamiento β. La proteína priónica, PrPsc, es una isoforma de la proteína normal (PrPc), una proteína transmembrana con distribución ubicua y cuya estructura es una hélice α. La modificación de la configuración puede tener lugar de manera espontánea, pero este proceso es infrecuente y lento. También se puede producir por mutaciones genéticas, pero el proceso infeccioso es consecuencia de las interacciones proteína-proteína, lo que quiere decir que las proteínas anómalas dan lugar a la modificación estructural de la isoforma normal. Así, la PrPsc anómala, exógena e «infecciosa» transforma la PrPc normal y la molécula transformada e insoluble causa la enfermedad. La PrPc está codificada por el gen PRNP (cromosoma 20); sus mutaciones puntuales dan lugar a la ECJ familiar y al IFM. El consumo humano de carne procedente de vacas afectadas por la EEB dio lugar en Gran Bretaña y Francia a una variante de la ECJ (ECJv), con casos esporádicos en otras áreas de Europa.

47. Describa las características microscópicas de las enfermedades causadas por priones.

El cerebro infectado muestra característicamente una degeneración espongiforme diseminada con pérdida neuronal intensa. Además, en muchos casos se observan placas que corresponden a agregados de PrPsc. Las placas aparecen en diversas estructuras de la sustancia gris y muestran un patrón de distribución distinto en las diferentes formas de las enfermedades causadas por priones: la ECJv se caracteriza por un elevado número de «placas de kuru» en el espacio extracelular de la corteza cerebral, a diferencia del predominio de estas placas en el cerebelo en la ECJ clásica. No hay reacción inflamatoria, pero es frecuente la gliosis. Se desconoce el mecanismo preciso de la formación de las vacuolas (transformación espongiforme).

48. Exponga las características clave de la esclerosis múltiple (EM).

▪ Es una enfermedad desmielinizante caracterizada por un curso recidivante y remitente crónico.

▪ Su incidencia es de 1-2 casos por cada 1.000 personas y afecta generalmente a personas de 25 a 45 años de edad.

▪ Las placas de desmielinización tienen una localización aleatoria, pero son más frecuentes en zonas centrales-mediales, el eje paraventricular, los nervios ópticos y la médula espinal.

▪ Los síntomas clínicos varían en cada caso. Las alteraciones más frecuentes son debilidad en las piernas (40%); síntomas visuales, como diplopía, ceguera parcial o incapacidad para enfocar la mirada (20%); parestesias (20%); vértigo (5%), e incontinencia vesical (5%).

▪ Son frecuentes las infecciones, especialmente las urinarias.

▪ Predominan las alteraciones motoras, con problemas en la marcha y deformidades articulares.

▪ El deterioro mental aparece en los cuadros de larga evolución y puede conducir a demencia.

▪ El fallecimiento se debe a parálisis generalizada con insuficiencia respiratoria.

▪ Los nervios periféricos suelen respetarse.

49. ¿Cuál es la patogenia de la EM?

La patogenia y la etiología precisas de la EM son desconocidas. Las teorías actuales indican que la enfermedad es infecciosa o bien se debe a mecanismos autoinmunitarios. A continuación señalamos diversos datos epidemiológicos importantes respecto a la causa de la EM:

- Es más frecuente en los climas intermedios o fríos de zonas alejadas del ecuador que en las zonas tropicales.
- Si una persona cambia de residencia a otra zona geográfica, mantiene la misma susceptibilidad que si permaneciera en la zona en la que transcurrió su niñez.
- Los brotes de la enfermedad y la existencia de agrupamientos de casos sugieren una infección en algunas situaciones.
- Es más frecuente en las personas de raza blanca que en las de otras razas (en Estados Unidos el 90% de los pacientes es de raza blanca).
- Es más frecuente en las mujeres que en los varones (proporción mujer:varón, 3:1).
- Casos familiares: los hermanos o hijos de pacientes presentan un riesgo 10 veces superior.
- El fundamento genético de la enfermedad viene de la mano de la existencia de una concordancia del 30% entre los gemelos monocigóticos y del 3-5% en los gemelos dicigóticos.

50. Describa la morfología de las placas típicas de la EM.

Las placas agudas/activas de la EM están relativamente bien delimitadas y muestran una depresión ligera y una consistencia firme («esclerosis»), además de tener una configuración irregular, un color similar al de la sustancia gris y un tamaño variable con edema. Microscópicamente, las características típicas son la pérdida selectiva de la mielina, la presencia de restos lipídicos en el interior de los macrófagos, los manguitos linfocitarios perivasculares, la destrucción de los oligodendrocitos y la preservación de los axones.

Las placas inactivas carecen casi por completo de mielina y la inflamación está sustituida por astrocitosis y gliosis. Se puede observar una reducción del número de axones.

Enfermedades Neurodegenerativas

51. ¿Cuáles son las causas más frecuentes de demencia?

- Enfermedad de Alzheimer (EA; 60%).
- Aterosclerosis y demencia multiinfarto (15-20%).
- Demencia multifactorial o una combinación de enfermedad de Alzheimer y demencia multiinfarto (15%).
- Otras formas menos frecuentes de demencia.

52. Señale algunas formas menos frecuentes de demencia.

- Parkinsonismo (2%).
- Alcoholismo crónico (2%).
- Enfermedad de Pick (1%).
- Enfermedad de Huntington (1%).
- SIDA (1%).
- Sífilis (1%).
- Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (muy infrecuente, <1%).

Puntos Clave: Enfermedades Neurodegenerativas ☑

1. Las enfermedades neurodegenerativas son enfermedades cerebrales crónicas de etiología desconocida.
2. Las enfermedades neurodegenerativas presentan características anatomopatológicas específicas que se correlacionan con los síntomas clínicos diagnósticos de estas enfermedades.
3. La enfermedad de Alzheimer es la enfermedad neurodegenerativa más frecuente y también la causa más frecuente de demencia.

53. Señale algunos rasgos fundamentales de la EA.

▪ Es una enfermedad neurodegenerativa de etiología desconocida que cursa clínicamente como una demencia.

▪ En la mayor parte de los casos afecta a personas de edad avanzada y tiene lugar al azar; sin embargo, en el 10% de los casos el paciente posee antecedentes familiares de EA.

▪ Las formas familiares de EA de inicio temprano están relacionadas con marcadores genéticos (p. ej., alelos específicos de la apoproteína E).

▪ Es la causa más frecuente de demencia y representa el 60% de todos los casos en los países industrializados. En Estados Unidos hay más de 4 millones de personas que sufren demencia de tipo EA.

▪ Desde el punto de vista anatomopatológico se caracteriza por atrofia cerebral y por hallazgos microscópicos típicos.

54. ¿Cuál es la causa de la EA?

La causa y la patogenia de la EA son desconocidas. Los datos clínicos, analíticos y epidemiológicos sugieren que hay varios factores que pueden desempeñar un papel patogénico:

- **Factores genéticos:** en los casos familiares se han identificado varios genes potencialmente importantes, lo que indica que incluso los casos hereditarios son multifactoriales y poligénicos. Es interesante el hecho de que uno de estos genes candidato esté localizado en el cromosoma 21, que es el mismo que presenta triploidía en el síndrome de Down. La significación de este hallazgo no ha sido aclarada, pero vale la pena destacar el hecho de que los pacientes con síndrome de Down muestren de manera precoz alteraciones histológicas cerebrales similares a las de la EA.
- **Apoproteína A:** en algunos casos de EA se demuestran ciertos alelos de la apoproteína A, especialmente el alelo ε4; en otros muchos casos no existe este alelo y, por el contrario, algunos pacientes con el alelo ε4 no sufren EA.
- **Amiloide β :** es una forma específica de amiloide que se observa en el cerebro de los pacientes con EA. Este amiloide β procede de la proteína precursora del amiloide (APP, *amyloid precursor protein*). En los casos familiares se han identificado varias mutaciones del gen APP y en algunos casos esporádicos se han detectado las mismas alteraciones genéticas. No obstante, sigue siendo desconocido el papel patogénico preciso del depósito de amiloide.
- **Presenilina:** los genes PS-1 y PS-2 que codifican estas proteínas transmembrana presentan mutaciones en la EA. Se considera que las presenilinas participan en el procesamiento del amiloide β. En la mitad de los pacientes con EA de inicio temprano se demuestran mutaciones en los genes PS-1 y PS-2.

55. Describa los hallazgos histopatológicos de la EA.

- Se observa atrofia cerebral con circunvoluciones adelgazadas, surcos ensanchados y ventrículos dilatados. Estos cambios se pueden documentar en vida mediante tomografía computarizada (TC).
- Se observan ovillos de degeneración neurofibrilar en el citoplasma de las neuronas piramidales, especialmente en el hipocampo, la amígdala, el prosencéfalo basal y los núcleos del rafe. Estos ovillos están constituidos por material degenerado: filamentos helicoidales emparejados insolubles compuestos por formas hiperfosforiladas de neurofilamentos, proteína tau, ubiquitina y amiloide β. En los casos avanzados de EA, los ovillos de degeneración neurofibrilar se localizan en el neurópilo en forma de «lápidas» de las neuronas muertas, cuyo núcleo y citoplasma han desaparecido.
- Las placas neuríticas (seniles) son estructuras esféricas complejas que parecen proceder de neuronas lesionadas, que constituyen el centro de las placas. La parte central de las placas maduras y típicas está compuesta por filamentos helicoidales emparejados similares a los que forman los ovillos de degeneración neurofibrilar intraneuronales. En esta parte central hay abundante amiloide β. Las placas seniles se pueden observar en las preparaciones histológicas teñidas con HE, pero se visualizan mejor con las técnicas de plata y con las tinciones de inmunohistoquímica (p. ej., ubiquitina o amiloide β). Lo más frecuente es que estas placas se localicen en el hipocampo y en la corteza, aunque también se pueden observar en otras partes del cerebro.
- La degeneración granulovacuolar se observa principalmente en el hipocampo. Las neuronas de esta zona muestran un aumento en el número de lisosomas en su citoplasma. Con microscopia óptica, los lisosomas aparecen como vesículas citoplásmicas claras con un punteado basófilo central.
- Los cuerpos de Hirano son estructuras alargadas constituidas por filamentos de actina y también se localizan en el hipocampo. Se disponen adyacentes a las neuronas, y con una frecuencia menor se pueden observar en su citoplasma.
- La angiopatía amiloidea cursa con depósitos de amiloide en las arterias cerebrales de calibre pequeño y en las arteriolas. Sin embargo, estos depósitos no son específicos de la EA.

Véase la figura 22-4.

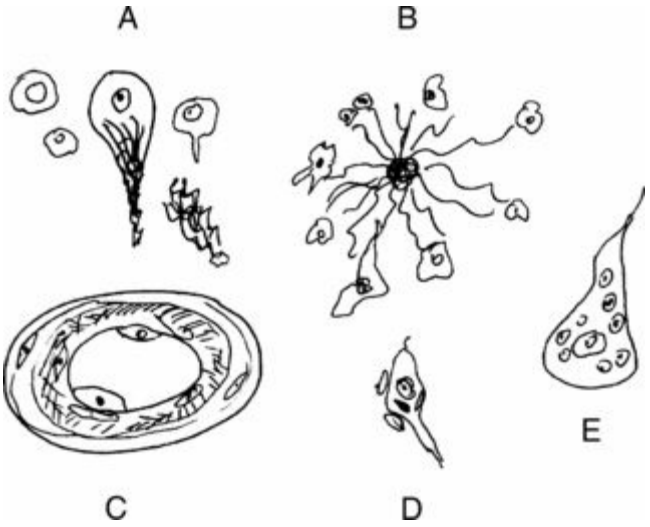


Figura 22-4. Enfermedad de Alzheimer. Los hallazgos histopatológicos son los siguientes: **A,** Ovillos de degeneración neurofibrilar. **B,** Placas seniles. **C,** Depósitos de amiloide en las paredes de los vasos. **D,** Cuerpos de Hirano. **E,** Degeneración granulovacuolar de las neuronas.

56. ¿Son las placas seniles y los ovillos de degeneración neurofibrilar diagnósticos de la EA?

No. En el cerebro de la mayor parte de las personas de edad avanzada se puede observar un número escaso de placas seniles y de ovillos de degeneración neurofibrilar. El diagnóstico de EA se establece bien a través del recuento de las placas seniles y de los ovillos de degeneración neurofibrilar, o bien a través de la observación de un elevado número de estructuras de este tipo en la neocorteza de una persona fallecida con evidencia clínica de demencia. Las tinciones especiales, como las de plata, demuestran los ovillos de degeneración neurofibrilar y las placas seniles, y tienen utilidad para el recuento de estas lesiones en los cortes histológicos.

57. ¿Cuáles son los síntomas de la EA?

- Pérdida progresiva de la memoria.
- Alteración de al menos una de las funciones cognitivas siguientes: capacidad de juicio, razonamiento abstracto, solución de problemas, lenguaje, función visual-espacial y afasia respecto a los nombres.
- Alteración de la actividad social.
- Sensorio claro.

58. ¿Qué es la enfermedad de Pick?

Es una forma infrecuente de demencia que puede ser clínicamente indistinguible de la EA pero que afecta generalmente a personas más jóvenes (40-60 años de edad).

Se observa una atrofia selectiva de los lóbulos frontales y temporales (circunvoluciones en «hoja de cuchillo» y surcos ensanchados, con hidrocefalia), aunque también puede afectar a las estructuras grises profundas (putamen y núcleo caudado).

Las características histológicas consisten en la pérdida de neuronas acompañadas de gliosis. Las neuronas restantes muestran un aumento de volumen (células de Pick) y su citoplasma puede estar relleno de inclusiones filamentosas redondeadas (cuerpos de Pick). Estas inclusiones citoplásmicas están constituidas por filamentos helicoidales emparejados y pueden presentar positividad con las tinciones de plata. A diferencia de la EA, no se observan ovillos de degeneración neurofibrilar ni tampoco placas seniles.

59. ¿Qué es el parkinsonismo?

El parkinsonismo (síndrome de Parkinson) es un síndrome clínico caracterizado por cualquier combinación de los síntomas siguientes:

- Temblor (involuntario, a menudo con movimientos del tipo de «pasar cuentas de rosario»).
- Rigidez.
- Bradicinesia (lentitud de los movimientos voluntarios).
- Inestabilidad postural (postura «cargada de espaldas»).
- Cara inexpresiva y dificultades para el habla.
- Alteraciones de la marcha (que es festinante, con arrastre de los pies, pasos pequeños y caídas frecuentes).
- Alteraciones del sistema nervioso autónomo (estreñimiento, hipertensión, etc.).
- Con el paso del tiempo aparecen depresión y demencia en un número significativo de pacientes.

60. ¿Cuáles son las causas del parkinsonismo?

▪ La enfermedad de Parkinson idiopática (parálisis agitante) es la causa más frecuente.

▪ Parkinsonismo postencefalítico (infrecuente hoy en día).

▪ Isquemia de los ganglios basales (relativamente frecuente).

▪ Medicamentos (p. ej., fenotiazinas y haloperidol).

▪ Tóxicos (p. ej., intoxicación por monóxido de carbono y metanol).

▪ Traumatismo craneoencefálico repetitivo (p. ej., en los boxeadores).

▪ Síndrome de Shy-Drager (parkinsonismo idiopático asociado a hipotensión y a otros síntomas del sistema nervioso autónomo).

61. ¿Qué es la enfermedad de Parkinson idiopática?

▪ Es una enfermedad degenerativa frecuente que afecta a los ganglios basales. Se observa en más del 5% de las personas mayores de 70 años de edad.

▪ Su etiología es desconocida.

▪ Desde el punto de vista anatomopatológico se observa una pérdida de neuronas dopaminérgicas en los núcleos pigmentados del tronco encefálico, con disfunción del sistema nigroestriatal (incluye la sustancia negra, el caudado, el putamen, el núcleo pálido, el subtálamo y el tálamo).

▪ En el estudio macroscópico de los cortes del cerebro hay una despigmentación de la sustancia negra y del locus cerúleo.

▪ Microscópicamente, la sustancia negra muestra pérdida de neuronas y del pigmento existente en las neuronas restantes, que también contienen cuerpos de Lewy redondeados y eosinófilos. Los cuerpos de Lewy están constituidos por neurofilamentos, sinucleína α y ubiquitina.

62. ¿Qué es la enfermedad de Huntington (EH)?

La EH es una enfermedad de transmisión autosómica dominante que afecta al sistema motor extrapiramidal y que cursa con corea, signos extrapiramidales y demencia progresiva. Los síntomas comienzan a aparecer a los 35-45 años de edad. El gen HD, denominado ITI5, se localizan en el brazo corto del cromosoma 4, contiene 67 exones y codifica la proteína huntingtina. En la EH está ampliada la repetición CAG en el gen, lo que da lugar a la aparición de una huntingtina anómala (expansión del tramo poliglutamina), lo que causa la enfermedad. Los hallazgos anatomopatológicos son los siguientes:

- Atrofia del caudado, el putamen y el núcleo pálido, con dilatación «cuadrangular» de los ventrículos laterales.
- Pérdida de neuronas en los ganglios basales afectados y también en diversas partes de la corteza.

63. ¿Cuáles son los síntomas de la EH?

El hallazgo más característico es la coreoatetosis (un término que deriva de las palabras griegas indicativas de «bailar» y «movimientos lentos y retorcidos»), caracterizada por movimientos de sacudida complejos y generalmente rápidos. Estos movimientos son hipercinéticos (actividad muscular excesiva e incrementada de manera anómala), distónicos (alteración del tono muscular), incoordinados e involuntarios. Finalmente, estos movimientos son sustituidos por una actividad reducida con rigidez y movimientos lentos (bradicinesia), que son característicos del parkinsonismo. La alteración cognitiva antecede generalmente a la coreoatetosis. Los pacientes no pueden realizar tareas complejas y pierden la memoria tanto inmediata como remota. Así, la demencia en estos casos es diferente de la que acompaña a las lesiones corticales y, por tanto, se denomina demencia subcortical.

64. ¿Qué es la esclerosis lateral amiotrófica?

▪ Es una enfermedad de la neurona motora de carácter mortal y etiología desconocida que también se denomina enfermedad de Lou Gehrig.

▪ La mayor parte de los casos son esporádicos, pero en ocasiones tiene un carácter familiar. Los casos familiares parecen ser más frecuentes en algunas islas del océano Pacífico (p. ej., Guam y Marianas).

▪ Se afectan las neuronas motoras primera y segunda. La muerte neuronal (apoptosis) está relacionada en algunos casos familiares con una mutación en el gen que codifica la superóxido dismutasa de unión al zinc/cobre.

▪ Microscópicamente, la médula espinal muestra pérdida de neuronas en el asta anterior y desmielinización y alteración de los tractos corticoespinales anterior y lateral (fig. 22-5).

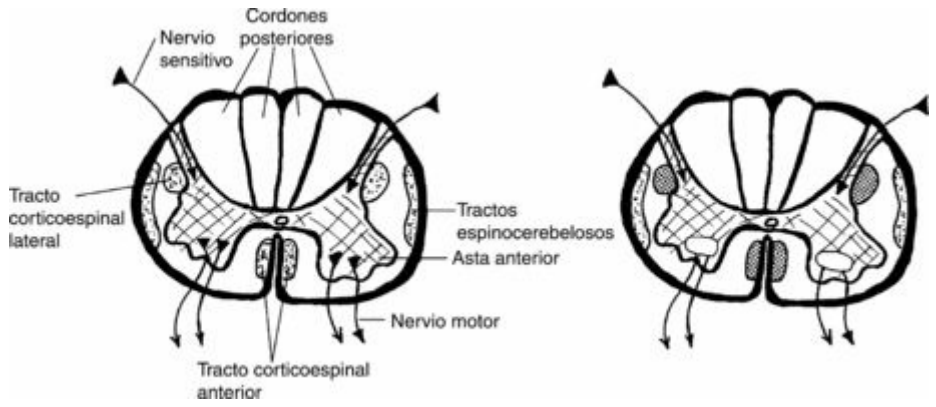


Figura 22-5. Esclerosis lateral amiotrófica. Se pierden neuronas motoras en las astas anteriores (*círculos blancos* en las astas anteriores). Los tractos corticoespinales anterior y lateral *(áreas sombreadas)* sufren degeneración debido a la pérdida de primeras neuronas motoras de la vía piramidal.

▪ Clínicamente, la enfermedad cursa con fasciculaciones (por pérdida de segundas neuronas motoras y por denervación de los músculos) asociadas a una pérdida progresiva de la fuerza muscular.

▪ Son evidentes la espasticidad, los reflejos tendinosos hiperactivos y el reflejo de Babinski debido a la pérdida de primeras neuronas motoras.

▪ Con el tiempo aparece una parálisis generalizada. La supervivencia mediana de los pacientes es de 5 años. El fallecimiento suele ser debido a parálisis de los músculos respiratorios.

Enfermedades Cerebrales Nutricionales, Metabólicas y Tóxicas

65. ¿Qué deficiencias vitamínicas afectan al cerebro?

Se observan lesiones cerebrales con mayor frecuencia en los cuadros de deficiencia del complejo de la vitamina B:

- B_1 (tiamina): síndrome de Wernicke-Korsakoff.
- B_6 (piridoxina): irritabilidad y convulsiones en los niños.
- Ácido nicotínico: pelagra con irritabilidad neurológica, alteraciones de la memoria, debilidad espástica, delirio y convulsiones.
- B_{12} (cianocobalamina): lesiones medulares y corticales con parestesias y síntomas motores que evolucionan hacia parálisis y demencia («locura megaloblástica»).

66. Describa los efectos de la deficiencia de vitamina B_1 sobre el sistema nervioso.

La deficiencia de tiamina puede cursar en forma de beriberi seco o congestivo. El beriberi congestivo afecta al corazón, pero en el beriberi seco pueden aparecer síntomas neurológicos y psiquiátricos típicos. La deficiencia aguda superpuesta a una deficiencia crónica causa el beriberi cerebral (síndrome de Wernicke-Korsakoff).

El beriberi seco se caracteriza por una neuropatía periférica simétrica. Da lugar a una neuropatía sensitivomotora bilateral y simétrica que afecta predominantemente a las extremidades inferiores con parestesias en los dedos de los pies, calambres musculares y dolor en las pantorrillas.

El síndrome de Wernicke-Korsakoff cursa con ideas delirantes, fabulación, alucinaciones, confusión, disminución de la memoria, ataxia y nistagmo, y suele finalizar en coma. Entre sus alteraciones anatomopatológicas se incluye la presencia de necrosis hemorrágica en los cuerpos mamilares y en las regiones paraventriculares del tronco encefálico y el cerebro (p. ej., hipotálamo, zonas periacueductales y tectales, cerebelo, protuberancia y quiasma óptico). Generalmente se observa dilatación de los capilares con células endoteliales prominentes; finalmente aparecen hemorragias multifocales acompañadas de macrófagos cargados de hemosiderina, gliosis reactiva, inflamación y destrucción casi selectiva de las neuronas serotoninérgicas. No se ha determinado la patogenia de estas lesiones, pero posiblemente están relacionadas con una alteración de la glucólisis secundaria a la deficiencia de tiamina.

Puntos Clave: Enfermedades Cerebrales Nutricionales, Metabólicas y Tóxicas ☑

1. El alcoholismo crónico causa una lesión cerebral directa y también se puede acompañar de deficiencias de vitaminas B que dan lugar a lesiones y síntomas neurológicos específicos.
2. Se producen lesiones cerebrales sistémicas en muchas enfermedades metabólicas y también en el curso de los cuadros de insuficiencia de los órganos principales (p. ej., insuficiencia hepática e insuficiencia renal).

67. ¿Cuáles son las consecuencias neuropatológicas más importantes de la deficiencia de vitamina B $_{12}$?

La deficiencia de vitamina B $_{12}$ da lugar a la degeneración combinada subaguda de la médula espinal. Se afectan los axones de los tractos ascendentes de los cordones posteriores de la médula y de los tractos piramidales ascendentes. Los signos iniciales son ataxia leve y, más adelante, debilidad espástica de las extremidades inferiores con dolor de tipo quemazón en los pies, asociado todo ello a la falta de coordinación de la musculatura de los miembros inferiores secundaria a la alteración de la sensibilidad postural. La enfermedad puede evolucionar hacia una paraplejía. En los casos graves se pueden observar lesiones en las astas anteriores y en la corteza cerebral. Véase la figura 22-6.

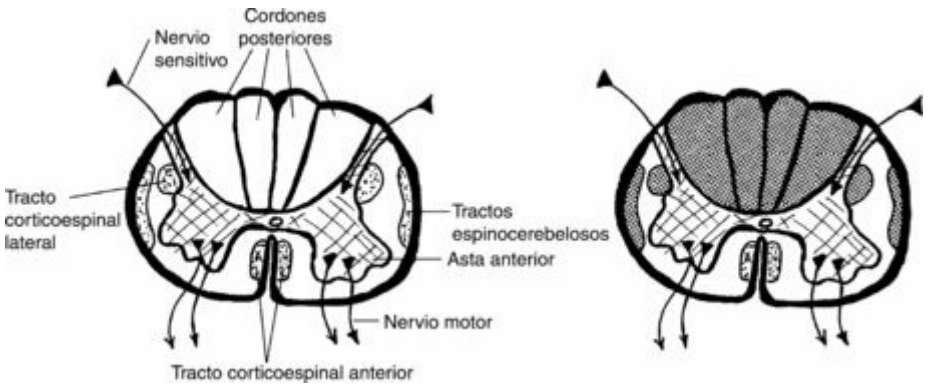


Figura 22-6. Degeneración combinada subaguda de la médula espinal secundaria a deficiencia de vitamina B $_{12}$. Se observa degeneración de los cordones posteriores, del tracto corticoespinal lateral y de los tractos espinocerebelosos, lo que indica que están afectados los tractos sensitivos y motores.

68. ¿Cuáles son las consecuencias neuropatológicas más importantes del alcoholismo?

La intoxicación alcohólica aguda puede ser mortal o reversible. El alcoholismo crónico puede dar lugar a:

- **Atrofia cortical:** se debe al efecto tóxico directo del alcohol y a la malnutrición. La atrofia cerebral se puede acompañar de hidrocefalia no obstructiva ex vacuo (por pérdida del parénquima que constituye las paredes ventriculares).
- **Atrofia del cerebelo:** histológicamente, el cerebro muestra pérdida de células granulares en el vermis y de células de Purkinje en la corteza, acompañada de proliferación de astrocitos. Las alteraciones cerebelosas dan lugar a ataxia del tronco, tropiezos deliberados o involuntarios, temblor y nistagmo, y se suelen acompañar de otras alteraciones relacionadas con el alcohol, tales como delirium tremens, neuropatía y encefalopatía.
- **Síndrome de Wernicke-Korsakoff:** se debe a la deficiencia de tiamina, una deficiencia nutricional que se observa a menudo en el alcoholismo crónico.
- **Mielinólisis protuberancial central:** es una complicación infrecuente caracterizada por la aparición de áreas focales de pérdida selectiva de la mielina en la protuberancia. En las formas leves puede ser asintomática, pero en ocasiones puede causar una tetraplejía con depresión intensa del nivel de conocimiento. Su patogenia precisa es desconocida, pero se considera que es una complicación de la corrección excesivamente rápida de la hiponatremia en los alcohólicos crónicos.
- **Enfermedad de Marchiafava-Bignami:** es una complicación infrecuente caracterizada por necrosis con coagulación en las estructuras de la línea media y en las comisuras cerebrales (p. ej., el cuerpo calloso).
- **Síndrome alcohólico fetal (SAF):** afecta a niños cuyas madres consumen alcohol. Las características del SAF son disminución del peso corporal en el momento del nacimiento, hendiduras palpebrales estrechas, cara aplanada y «de pájaro», y retraso del desarrollo psicomotor.
- **Neuropatía, miopatía y mielopatía alcohólicas:** la neuropatía sensitivomotora periférica es una complicación de la malnutrición combinada con deficiencias vitamínicas.

69. Indique las alteraciones neuropatológicas que se pueden observar en los drogadictos (casos de abuso de sustancias).

▪ **Embolia:** la drogadicción por vía intravenosa se complica a menudo con endocarditis, que en ocasiones es una fuente de émbolos sépticos. Estos émbolos pueden dar lugar a infartos y abscesos cerebrales.

▪ **Vasoespasmo:** muchas drogas como la cocaína, las anfetaminas y la fenciclidina causan vasoespasmo, que puede dar lugar a isquemia o hemorragias cerebrales.

▪ **Angitis:** puede afectar a arterias de calibres diversos (angitis por hipersensibilidad). Esta reacción adversa no ha sido bien definida, pero se observa en la autopsia de personas que abusan de las anfetaminas, la cocaína, la fenciclidina y otras drogas.

70. ¿Cuáles son las características principales de la encefalopatía hepática?

La encefalopatía hepática aparece en el contexto de una insuficiencia hepática grave. Puede evolucionar como una encefalopatía hepática aguda, caracterizada por aparición rápida de un estado de coma. La derivación portosistémica (en la cirrosis) y las anastomosis portocavas (quirúrgicas, por hipertensión portal en la cirrosis) causan encefalopatía hepática crónica. Las alteraciones anatomopatológicas principales son el edema cerebral difuso que puede causar herniaciones y la presencia de astrocitos de Alzheimer tipo 2 (astrocitos con núcleo aumentado de tamaño, vesicular y a menudo lobulado, y con nucléolo prominente) en la corteza y los ganglios basales. Estas células no son patognomónicas de la encefalopatía hepática debido a que también se pueden observar en el cerebro de pacientes que sufren hipoxemia y uremia, así como en estados de hiperamoniemia secundarios a deficiencias enzimáticas del ciclo de la urea.

71. Describa las alteraciones que se observan en el SNC en los pacientes con enfermedad de Wilson.

La enfermedad de Wilson (degeneración hepatolenticular) es un trastorno autosómico recesivo que altera el metabolismo del cobre. La lesión inducida por el cobre causa cirrosis, anillo de Kayser-Fleischer en la córnea y pérdida importante de neuronas en los ganglios basales. El putamen es la estructura cerebral que se afecta con mayor intensidad, pero también pueden afectarse los ganglios basales como el núcleo pálido y los núcleos subtalámico y talámico. Los pacientes suelen presentar síntomas extrapiramidales (disartria, disfagia, distonía y temblor), con posible evolución a demencia. Otros pacientes que presentan predominantemente insuficiencia hepática pueden evolucionar hacia la encefalopatía hepática. En los ganglios basales afectados se observan pérdida neuronal y gliosis, lo que puede dar lugar a degeneración espongiforme, formación de quistes o ambos.

Tumores

72. ¿Cuál es la incidencia de los tumores cerebrales?

▪ La incidencia es baja (10-17 casos por cada 100.000 personas), aunque en Estados Unidos se diagnostican anualmente 14.000 casos.

▪ Afectan a personas de todos los grupos de edad.

▪ Representan el 2% de todos los fallecimientos por cáncer en los adultos y el 20% de todos los fallecimientos por cáncer en los niños.

▪ En los niños, los tumores cerebrales constituyen el segundo tumor maligno más frecuente.

73. ¿Cuáles son los factores de riesgo para los tumores cerebrales?

La mayor parte de los tumores cerebrales aparecen de manera aleatoria y no están relacionados con ningún factor de riesgo identificable. El único factor de riesgo conocido es la radiación terapéutica en los niños; los niños que reciben este tipo de tratamiento muestran un riesgo de padecimiento de tumores cerebrales superior a la media. Algunos tumores cerebrales aparecen en pacientes que presentan diversos síndromes hereditarios.

74. Indique cuáles son los síndromes hereditarios más importantes que se asocian a un incremento en la incidencia de tumores cerebrales.

▪ **Neurofibromatosis tipo 2:** schwannomas en el VIII par craneal.

▪ **Neurofibromatosis tipo 1:** aumento en la incidencia de neurofibromas del nervio periférico y de meningiomas.

▪ **Síndrome de von Hippel-Lindau:** hemangioblastoma cerebeloso y hemangiomas en la retina.

▪ **Síndrome de Li-Fraumeni:** glioblastoma multiforme asociado a carcinomas de mama, ovario y colon.

▪ **Esclerosis tuberosa:** astrocitomas de células gigantes subependimarios.

Puntos Clave: Tumores ☑

1. La mayor parte de los tumores cerebrales son malignos y mortales debido a que destruyen directamente el cerebro y a que también incrementan la presión intracraneal dando lugar a numerosas alteraciones secundarias en el cerebro.
2. La mayor parte de los tumores cerebrales se origina a partir de las células gliales.
3. Los meningiomas y los schwannomas son tumores intracraneales benignos.

75. Indique cuáles son los tumores cerebrales primarios más frecuentes.

▪ Gliomas (el 75% de los tumores en los adultos; el 60% de todos los gliomas corresponde a glioblastomas multiformes).

▪ Meningiomas (el 15% de los tumores en los adultos).

▪ Tumores constituidos por células neuroectodérmicas primitivas e indiferenciadas; son frecuentes en los niños.

76. ¿Cómo se clasifican histogenéticamente los tumores cerebrales primarios?

La clasificación histogenética está fundamentada en la suposición de que las características histológicas de un tumor dado se corresponden con su célula de origen. En función de este principio, es posible reconocer diversas entidades patológicas, como las que se muestran en la tabla 22-2.

TABLA 22-2 Clasificación histogenética de los tumores cerebrales

Célula de origen	**Tumor**
Astrocito	Astrocitoma; glioblastoma multiforme
Oligodendrocito	Oligodendroglioma
Célula ependimaria	Ependimoma
Célula del plexo coroideo	Papiloma de los plexos coroideos
Célula precursora neuronal	Meduloblastoma
Célula aracnoidea de la meninge	Meningioma
Célula vascular	Hemangioblastoma
Linfocitos	Linfoma
Células de Schwann	Schwannoma
Restos embrionarios	Craneofaringioma; tumores de células germinales

77. ¿Cómo se clasifican topográficamente los tumores del SNC?

Se reconocen tres grupos principales (fig. 22-7):

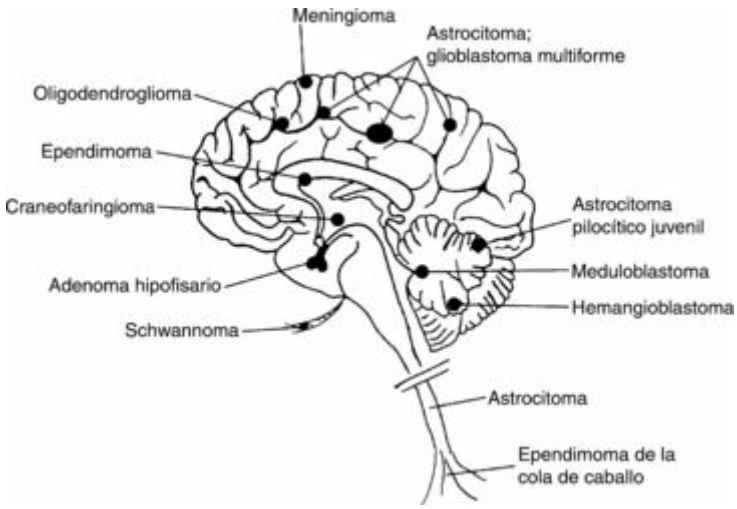


Figura 22-7. Localizaciones más frecuentes de los tumores intracraneales primarios.

- Tumores supratentoriales (es decir, tumores cerebrales localizados por encima del tentorio cerebeloso; la mayor parte de los tumores cerebrales del adulto [70%] son supratentoriales.)
- Tumores infratentoriales (es decir, tumores del cerebelo y el tronco encefálico localizados por debajo del tentorio cerebeloso; la mayor parte de los tumores cerebrales en los niños (70%) se localiza por debajo de esta estructura.)
- Tumores de la médula espinal.

78. Indique cuáles son los signos y síntomas clínicos causados por los tumores cerebrales.

Los tumores cerebrales son lesiones ocupantes de espacio que inducen efectos sobre las estructuras cerebrales adyacentes mediante:

- **Compresión:** los efectos de la compresión dependen de la localización del tumor. En general, el tumor puede dar lugar a pérdida de las funciones motoras (p. ej., parálisis) o de las funciones sensitivas (p. ej., pérdida de la sensibilidad), y también puede estimular diversas partes del cerebro causando crisis epilépticas o alteraciones de la sensibilidad.
- **Destrucción:** los tumores infiltrantes pueden destruir o estimular las células neurales y dar lugar a los mismos síntomas que los tumores que comprimen el cerebro.
- **Infarto y hemorragia:** el tumor puede infiltrar o comprimir los vasos sanguíneos causando necrosis isquémica. Los tumores necrosados tienden a sangrar.
- **Edema cerebral:** es la respuesta característica frente a todos los procesos patológicos intracraneales. El edema cerebral afecta al tejido peritumoral y también a zonas del cerebro alejadas del tumor.
- **Obstrucción del flujo del LCR:** esta obstrucción da lugar a hidrocefalia.
- **Alteraciones en la composición del LCR:** aumentan característicamente la presión del LCR y su concentración en proteínas. En ocasiones se pueden observar células tumorales, principalmente en tumores como el linfoma y el meduloblastoma.

79. ¿Por qué causan hipertensión intracraneal los tumores cerebrales?

Las razones principales son las siguientes:

- Efecto de lesión ocupante de espacio.
- Edema cerebral.
- Obstrucción del LCR con la consiguiente hidrocefalia.

80. ¿Causan metástasis los tumores cerebrales?

En general, los tumores cerebrales no metastatizan. Los meningiomas y los schwannomas son tumores benignos que no causan metástasis en ningún caso. Sin embargo, los tumores que presentan un grado elevado de malignidad como el glioblastoma multiforme podrían teóricamente causar metástasis, aunque en la mayor parte de los casos los pacientes fallecen antes de presentar metástasis extracraneales.

81. ¿Pueden metastatizar los tumores cerebrales?

Sí. El ejemplo mejor de ello es el meduloblastoma, un tumor cerebral pediátrico muy maligno. Las células de estos tumores cerebelosos pueden alcanzar el LCR y después son transportadas «corriente abajo» hasta la médula espinal («metástasis en goteo»). También se han observado metástasis en pacientes con tumores cerebrales que han sido intervenidos quirúrgicamente. Se considera que los tumores intervenidos alcanzan el torrente sanguíneo durante la cirugía o al poco tiempo de ella debido a la alteración que causa el propio procedimiento quirúrgico en la barrera hematoencefálica, haciendo que sea más permeable.

El tercer ejemplo de metástasis de los tumores cerebrales es el correspondiente a los tumores que metastatizan hacia las cavidades torácica o abdominal a través de los catéteres y las sondas de drenaje colocadas por los cirujanos en el cráneo para el drenaje del LCR y para disminuir la presión intracraneal.

82. ¿Pueden ser mortales los tumores cerebrales benignos?

Sí. Los tumores cerebrales benignos (p. ej., el meningioma) pueden causar el fallecimiento del paciente debido principalmente a su localización. Por ejemplo, un tumor benigno puede comprimir los centros vitales del tronco encefálico. Algunos tumores se localizan en zonas a las que no pueden acceder los cirujanos.

83. ¿Cuál es el tumor cerebral primario maligno más frecuente?

- El glioblastoma multiforme es el tumor cerebral primario más frecuente en el adulto y representa el 40% de todos los tumores cerebrales.
- El meduloblastoma es el tumor cerebral maligno más frecuente en los niños y representa el 25% de todos los tumores intracraneales en los niños menores de 10 años de edad.

84. ¿Cómo se clasifican los tumores astrocíticos?

Los tumores astrocíticos se clasifican en función de su grado de diferenciación y mediante parámetros clinicopatológicos específicos. Así, estos tumores se clasificaban previamente en cuatro categorías principales, de manera que el astrocitoma grado I era el mejor diferenciado (bajo grado de malignidad), mientras que el astrocitoma grado IV (también denominado glioblastoma multiforme) era el de mayor malignidad. En estudios posteriores se demostró que esta clasificación era demasiado simple y, por ello, la clasificación actual de la Organización Mundial de la Salud reconoce varios subtipos más de tumores astrocíticos, como el astrocitoma difuso, el astrocitoma anaplásico, el glioblastoma multiforme, el astrocitoma pilocítico juvenil y el xantoastrocitoma pleomorfo.

85. Señale los aspectos más importantes del astrocitoma difuso.

- También denominado simplemente astrocitoma, se debe diferenciar de las variantes circunscritas de los tumores astrocitarios (p. ej., el astrocitoma pilocítico y el xantoastrocitoma pleomorfo).
- Representa el 10-15% de todos los tumores astrocitarios.
- Afecta con mayor frecuencia a adultos jóvenes (incidencia máxima a los 35 años de edad). Aproximadamente, el 60% de todos los tumores se produce en personas de 20 a 45 años de edad, pero el 30% aparece en personas mayores de 45 años.
- Está constituido por astrocitos neoplásicos bien diferenciados que infiltran el tejido cerebral adyacente.
- Este tumor muestra una tendencia intrínseca a progresar y transformarse en un astrocitoma anaplásico o en un glioblastoma multiforme.
- La supervivencia media con los métodos más modernos de cirugía y quimioterapia es de 6-8 años.

86. Señale los aspectos clave del glioblastoma multiforme.

▪ Es el glioma más frecuente (el 60% de todos los gliomas) y representa el 15% de todos los tumores intracraneales (incluyendo las metástasis).

▪ Su incidencia máxima se observa en personas de 45 a 60 años de edad, aunque también puede afectar a niños, adolescentes y ancianos.

▪ Se puede iniciar en forma de glioblastoma multiforme (glioblastoma multiforme primario) o bien puede aparecer a consecuencia de la progresión de un astrocitoma difuso con mutaciones tempranas y frecuentes en el gen p53 (glioblastoma multiforme secundario).

▪ Presenta un crecimiento infiltrante y se puede extender al hemisferio contralateral (lesiones bilaterales en «alas de mariposa» detectadas en la TC o en la autopsia). Puede ser multifocal.

▪ Pleomorfismo macro y microscópico intenso (a destacar su denominación de multiforme).

▪ En el estudio macroscópico se observan áreas de necrosis, hemorragia, quistes, etc.

▪ Microscópicamente, el diagnóstico se realiza a través del patrón heterogéneo más que de la observación de un tipo de célula anaplásica específico. Los tumores muestran característicamente anaplasia, pleomorfismo, necrosis, numerosas mitosis y proliferación del endotelio vascular (imágenes «glomeruloides»).

▪ Su pronóstico es extremadamente malo. La supervivencia media es de 1 año y solamente el 1% de los pacientes sobrevive hasta los 3 años.

87. ¿Qué es el astrocitoma pilocítico juvenil?

▪ Es un tumor de crecimiento lento que afecta a los niños y los adolescentes.

▪ Representa el 25% de todos los tumores intracraneales en los niños menores de 10 años de edad.

▪ Se localiza con mayor frecuencia en el cerebelo.

▪ Es quístico y bien delimitado en el estudio macroscópico.

▪ Histológicamente está constituido por astrocitos fibrilares que presentan a menudo fibras de Rosenthal.

▪ La mayor parte de los astrocitomas pilocíticos juveniles cerebelosos se puede curar y resecar completamente. Los tumores hipotalámicos no pueden ser extirpados de manera completa y son mortales.

88. ¿Qué es el oligodendroglioma?

▪ Es un tumor cerebral infrecuente que afecta a los adultos (30-60 años de edad) y que representa aproximadamente el 10% de todos los gliomas.

▪ Se localiza con mayor frecuencia en los hemisferios cerebrales.

▪ Es circunscrito y a menudo localizado.

▪ Microscópicamente está constituido por oligodendrocitos con características uniformes, mezclados en ocasiones con astrocitos; su índice mitósico es bajo.

▪ Tiende a recurrir tras la cirugía.

▪ La supervivencia a los 5 años es del 75%, y a los 10 años, del 50%.

89. Señale las características más importantes del ependimoma.

▪ Es un tumor infrecuente que afecta a personas de todos los grupos de edad, aunque es más frecuente en los niños que en los adultos. Representa el 30% de todos los tumores intracraneales en los niños menores de 3 años de edad.

▪ Se origina en las células ependimarias que revisten los ventrículos y el conducto medular central, aunque también se puede originar a partir de restos ependimarios localizados en el exterior del SNC.

▪ Es el tumor neuroepitelial más frecuente de la médula espinal (el 60% de los gliomas en esta localización).

▪ En el cerebro, el 60% de los ependimomas se origina en el cuarto ventrículo. En la médula espinal se puede originar en la cola de caballo (filum terminale).

▪ Microscópicamente está constituido por células ependimarias que forman seudorrosetas perivasculares y túbulos. Los tumores del filum terminale presentan una estructura mixopapilar.

▪ El pronóstico depende de la localización del tumor, de las posibilidades de resección quirúrgica y del grado histológico. Tiene un pronóstico peor en los niños que en los adultos.

90. ¿Qué es el meduloblastoma?

▪ Es un tumor maligno derivado de células neuroectodérmicas primitivas.

▪ Es un tumor de la niñez. Más del 50% de los pacientes tiene menos de 20 años de edad. Su incidencia máxima se observa en niños de 7 años.

▪ Representa el 25% de todos los tumores cerebrales en los niños menores de 10 años.

▪ Puede afectar a adultos jóvenes (20-30 años), pero es extremadamente infrecuente después de los 40 años de edad.

▪ Se localiza en el vermis cerebeloso en los niños, pero en los adultos puede afectar a los hemisferios cerebelosos.

▪ A través del LCR puede causar metástasis «en goteo» en la médula espinal.

▪ Histológicamente está constituido por células pequeñas y «azules» densamente agrupadas que forman bandas sólidas. Muestra mitosis abundantes y focos de necrosis.

▪ Su pronóstico ha mejorado con la quimioterapia moderna y la supervivencia a los 5 años es del 50-70%. El pronóstico depende de las posibilidades de resección del tumor. La presencia de metástasis es un hallazgo desfavorable. Los niños menores de 3 años de edad tienen un pronóstico peor que los adultos.

91. Señale los aspectos principales del meningioma.

▪ Es un tumor benigno que se origina a partir de las células meningoteliales (aracnoides) de las leptomeninges.

▪ Representa el 20% de los tumores intracraneales.

▪ Muestra una incidencia máxima en personas de 50 a 70 años, aunque puede aparecer a cualquier edad. Es más frecuente en las mujeres.

▪ Está adherido a la duramadre y se localiza más a menudo en la región parasagital, sobre la hoz cerebral.

▪ Es un tumor bien delimitado que comprime el cerebro desde el exterior.

▪ El hueso que lo cubre muestra hiperostosis e infiltración por el tumor. La infiltración local del hueso no significa que el tumor sea maligno.

▪ Histológicamente está constituido por células meningoteliales que forman remolinos, a menudo con calcificaciones centrales (cuerpos de psamoma). Se reconocen varios subtipos histológicos, pero carecen de significación clínica.

▪ El pronóstico es excelente, aunque depende del grado del tumor. Se reconocen tres grados histológicos: los tumores de grado I (93%) tienen un pronóstico excelente, pero pueden recidivar en el 10% de los casos; los meningiomas de grado II (meningiomas atípicos) (5%) tienden a recurrir en el 30% de los casos, y los de grado III (meningiomas malignos) (2%) tienden a infiltrar el parénquima cerebral y pueden causar el fallecimiento del paciente.

92. ¿Qué son los tumores de las vainas nerviosas intracraneales?

Los tumores de las vainas nerviosas se clasifican en schwannomas y neurofibromas. Estos tumores se originan con mayor frecuencia en los nervios periféricos y en el interior del cráneo. Los intracraneales se originan casi exclusivamente a partir del VIII par craneal. Los schwannomas del VIII par craneal son tumores benignos del ángulo pontocerebeloso que se observan en los pacientes con neurofibromatosis tipo 2. El neurofibroma es el tumor extramedular intradural más frecuente de las raíces nerviosas de la médula espinal.

93. ¿Qué es el hemangioblastoma cerebeloso?

El hemangioblastoma cerebeloso es un tumor benigno constituido por células endoteliales que forman vasos sanguíneos de calibre pequeño rodeados por células intersticiales cargadas de lípidos. Junto con los hemangiomas de la retina forman parte del síndrome de von Hippel-Lindau hereditario.

94. ¿Qué es el craneofaringioma?

El craneofaringioma es un tumor benigno que se origina a partir de restos de la bolsa de Rathke, que representa el esbozo de la hipófisis. Se localiza característicamente en la región supraselar y tiende a comprimir y destruir el hipotálamo. Con frecuencia se complica con panhipopituitarismo.

95. ¿Qué tumores metastatizan con mayor frecuencia en el encéfalo?

Hasta el 50% de todos los tumores malignos intracraneales diagnosticados clínicamente son metástasis de tumores primarios de otras localizaciones. Los tumores que metastatizan con mayor frecuencia en el encéfalo son los siguientes:

- Cáncer pulmonar.
- Cáncer mamario.
- Cáncer renal.
- Cáncer gastrointestinal.
- Melanoma.
- Cáncer tiroideo.

La regla mnemotécnica para recordar estos tumores es *breast:*

Mama *(**B**reast)*

Renal

Entérico (colon)

Tracto respiratorio *(**A**erorespiratory tract)*

Piel *(**S**kin)* (melanoma)

Tiroides

Nervios Periféricos

96. ¿Cómo reaccionan los nervios periféricos frente a su lesión?

Los nervios periféricos están constituidos por axones mielinizados y no mielinizados. La lesión del pericarion da lugar a la degeneración irreversible de ambos tipos de axones. Sin embargo, la sección de un axón puede repararse y el axón puede regenerarse siempre y cuando el pericarion sea viable.

En los nervios mielinizados se reconocen tres tipos de lesión axonal:

- **Degeneración axonal distal:** la lesión del pericarion da lugar a la lesión «retrógrada» del axón, que se inicia en su parte más distal y después se dirige proximalmente hacia la porción perinuclear del citoplasma. La degeneración del axón se acompaña de la fragmentación de la mielina que lo envuelve (desmielinización secundaria). Esta forma de lesión se observa característicamente en las neuropatías tóxicas y relacionadas con medicamentos (p. ej., la neuropatía por isoniazida), así como en las deficiencias vitamínicas (p. ej., la deficiencia de vitamina B_1).
- **Degeneración walleriana:** este tipo de lesión se observa característicamente en los axones que han sido seccionados. Distalmente a la zona de sección, el axón presenta degeneración junto con su vaina de mielina. Proximalmente, el axón muestra una degeneración retrógrada hasta el siguiente nódulo de Ranvier, pero el muñón puede regenerar y se forma un nuevo axón que es remielinizado por la célula de Schwann adyacente.
- **Desmielinización segmentaria:** la lesión axonal es secundaria y se produce tras la lesión de las células de Schwann, con pérdida de la vaina de mielina (desmielinización primaria). La mielina fragmentada es fagocitada por los macrófagos. Este tipo de lesión se produce característicamente tras la isquemia, tras el ataque inmunitario de las vainas de mielina o en las neuropatías tóxicas. Las neuropatías hereditarias también alteran las vainas de mielina, con aparición en ocasiones de una degeneración concéntrica de las células de Schwann en forma de «capas de cebolla» hipertróficas.

Puntos Clave: Nervios Periféricos ✔

1. Las lesiones de los nervios periféricos se deben a enfermedades metabólicas, tóxicas, nutricionales, circulatorias e inmunológicas, y también pueden ser hereditarias.
2. La neuropatía diabética es la neuropatía periférica más frecuente.

97. ¿Cómo se clasifican clínicamente las neuropatías?

Las neuropatías periféricas se pueden clasificar en función de su etiología (p. ej., tóxicas y metabólicas), su duración (p. ej., agudas y crónicas) o su distribución:

- **Mononeuropatía:** esta forma de la enfermedad cursa con síntomas relacionados con un solo nervio, como el nervio radial o cubital en el síndrome del túnel carpiano.
- **Mononeuritis múltiple:** esta forma de la enfermedad cursa con síntomas relativos a varios nervios aislados que generalmente se afectan de manera impredecible, como en la panarteritis nudosa.
- **Polineuropatía:** están afectados numerosos nervios (en ocasiones todos), como en diversas neuropatías tóxicas, la neuropatía alcohólica, el síndrome de Guillain-Barré, la neuropatía carcinomatosa, etc.

98. ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas de las polineuropatías?

Se reconocen tres formas:

- Neuropatía predominantemente motora (p. ej., síndrome de Guillain-Barré).
- Neuropatía predominantemente sensitiva (p. ej., neuropatía carcinomatosa).
- Neuropatía sensitivomotora combinada (p. ej., neuropatía alcohólica o diabética).

La neuropatía periférica es con mayor frecuencia del tipo sensitivomotor.

99. Indique cuáles son las neuropatías periféricas principales.

- Hereditarias:
  - Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth.
  - Síndrome de Dejerine-Sottas.
  - Neuropatías de diversas enfermedades metabólicas hereditarias (p. ej., la porfiria y la amiloidosis hereditaria) y neurológicas (p. ej., la ataxia de Friedreich).
- Autoinmunitarias:
  - Neuropatía desmielinizante inflamatoria (síndrome de Guillain-Barré).
- Metabólicas:
  - Diabética.
  - Urémica.
  - Hipotiroidea.
  - Porfírica.
- Nutricionales/tóxicas:
  - Alcohólica.
  - Beriberi (deficiencia de vitamina B_1).
  - Deficiencia de vitamina B_{12}.
- Isquémicas:
  - Enfermedad vascular periférica (aterosclerosis).
  - Microangiopatía diabética.
  - Panarteritis nudosa.
- Infecciosas:
  - Herpes zóster.
  - Lepra (infrecuente en Estados Unidos; más frecuente en zonas tropicales).
  - SIDA.
  - Toxina diftérica (infrecuente en la actualidad).
  - Enfermedad de Lyme.

100. ¿Qué es la neuropatía desmielinizante inflamatoria (NDI)?

La NDI (también denominada síndrome de Guillain-Barré) es una enfermedad del nervio periférico que se inicia de manera aguda con síntomas motores, tales como debilidad o parálisis musculares. La resolución de los síntomas se inicia 2-4 semanas después de su inicio, con recuperación completa en la mayor parte de los pacientes. En algunos pacientes puede tener un curso prolongado. La enfermedad puede aparecer en varios contextos:

- Forma esporádica sin ningún acontecimiento precipitante obvio.
- Tras una vacunación o una intervención quirúrgica.
- Tras una infección por virus o micoplasmas.
- Como síndrome paraneoplásico en pacientes con cáncer.

101. Describa los hallazgos anatomopatológicos de la neuropatía desmielinizante inflamatoria.

▪ Puede afectar a cualquier parte del sistema nervioso: nervios periféricos, raíces medulares, nervios craneales, nervios autonómicos y ganglios periféricos.

▪ Los nervios afectados están infiltrados por linfocitos y macrófagos.

▪ La desmielinización es prominente, pero se respetan los axones.

▪ En las fases crónicas de la enfermedad se observan imágenes en «capas de cebolla» debidas a la desmielinización recurrente.

▪ La recuperación completa es la evolución habitual.

102. ¿Cuál es la neuropatía periférica que se observa más a menudo en la práctica clínica?

La neuropatía diabética.

103. ¿Cuál es la neuropatía infecciosa que se observa con mayor frecuencia en Estados Unidos?

Es la polineuropatía secundaria a la infección por el VIH y por el SIDA. Puede estar relacionada directamente con la infección por el VIH, pero también puede ser una complicación de la respuesta inmunitaria del organismo o bien un efecto adverso de los medicamentos que se utilizan en el tratamiento. Adopta varias formas:

- **Polineuropatía axonal crónica:** es la forma más frecuente de neuropatía periférica relacionada con el SIDA. La degeneración axonal da lugar característicamente a síntomas sensitivos (parestesias, hormigueos y pérdida de la sensibilidad táctil y dolorosa).
- **Neuropatía desmielinizante inflamatoria:** en el curso de la infección por el VIH puede aparecer un síndrome de Guillain-Barré típico antes de que se manifieste plenamente el SIDA; sin embargo, también puede aparecer en una forma crónica.
- **Polineuropatía infecciosa:** se debe con mayor frecuencia a la infección por CMV o por herpes zóster.
- **Neuropatía tóxica:** está relacionada con los medicamentos utilizados en el tratamiento de la infección por el VIH.

104. ¿Cómo afecta el amiloide a los nervios periféricos?

Los depósitos de material amiloide se pueden observar en las paredes de los vasos sanguíneos de calibre pequeño que aportan sangre a los nervios periféricos y también en la matriz extracelular del endoneuro que rodea a los axones. Estos depósitos pueden causar lesiones axonales y en la vaina de mielina. Los depósitos de amiloide en los ganglios se asocian característicamente a síntomas del sistema nervioso autónomo.

105. ¿Qué enfermedades dan lugar a depósitos de material amiloide en los nervios periféricos?

El material amiloide puede afectar a los nervios en varios contextos:

- El amiloide AL se deposita en los pacientes con mieloma múltiple.
- El amiloide AA se deposita en los pacientes con amiloidosis sistémica (secundaria) como complicación de enfermedades infecciosas crónicas.
- El amiloide derivado de la transtiretina se observa en la polineuropatía amiloide hereditaria familiar.

106. ¿Cuál es la forma más frecuente de neuropatía periférica crónica en los niños?

La neuropatía hereditaria como la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (un trastorno autosómico dominante) es la forma más frecuente de polineuropatía crónica en los niños. Se caracteriza por desmielinización y degeneración axonal. La remielinización subsiguiente da lugar a la formación de estructuras en «capas de cebolla» con un engrosamiento importante de los nervios periféricos.

107. Señale los aspectos más importantes de los tumores de los nervios periféricos.

La mayor parte de los tumores originados en las vainas nerviosas periféricas son benignos:

- Neurofibroma.
- Schwannoma (neurilemoma).

Los tumores malignos son infrecuentes y se pueden originar a partir de tumores benignos. El más importante es el tumor maligno de las vainas nerviosas periféricas (también denominado neurofibrosarcoma).

Páginas en internet

1. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed
2. http://www-medlib.med.utah.edu/WebPath/webpath.html#MENU
3. http://virtualtrials.com/btlinks/index.cfm?catid=11&catname=Pathology

Bibliografía

1. Ellison, D.; Love, S.; Chimelli, L.; *et al.*, *Neuropathology*. 2nd ed., (2005)Mosby, London.
2. Lee, J.M.; Grabb, M.C.; Zipfel, G.J.; Choi, D.W., Brain tissue responses to ischemia, *J Clin Invest* **106** (2000) 723–731.
3. Louis, D.N., Molecular pathology of malignant gliomas, *Annu Rev Pathol* **1** (2006) 97–117.
4. Prusiner, S.B., Shattuck lecture—neurodegenerative diseases and prions, *N Engl J Med* **344** (2001) 1516–1526.
5. Rowland, L.P.; Shneider, N.A., Amyotrophic lateral sclerosis, *N Engl J Med* **344** (2001) 1688–1700.
6. Saperstein, D.S.; Katz, J.S.; Amato, A.A.; Barohn, R.J., Clinical spectrum of chronic acquired demyelinating polyneuropathies, *Muscle Nerve* **24** (2001) 311–324.
7. Sul, J.; Posner, J.B., Brain metastases: epidemiology and pathophysiology, *Cancer Treat Res* **136** (2007) 1–21.
8. Townsend, G.C.; Scheld, W.M., Infections of the central nervous system, *Adv Int Med* **43** (1998) 403–448.

Los números de página en **negrita** indican capítulos completos. Los números de página seguidos de *t* indican tablas; los seguidos de *f,* figuras.

A

Aborto, espontáneo 357
Absceso
    apical 225
    Brodie 418
    cerebral 454 , 456
    críptico 255
    hepático 276
    intraóseo 417
    miocarditis 151
    necrosis por licuefacción 13
    otitis media 230
    pancreático 293
    pulmonar 212-213
    renal 319
    subdural 456
Acalasia 237
Acantosis 231
    negra 96 , 407
Ácaros 396
Accidente cerebrovascular 436 *t* , 437 , 444 , 452 , 453
Acetilcolina, broncoespasmo 209-210
Ácido, ingestión, esofagitis 239
Ácido, regurgitación, enfermedades esofágicas 236
Ácido araquidónico, derivados/metabolitos
    factores quimiotácticos 23
    mediadores de la inflamación 26-27
Ácido araquidónico, metabolismo, inhibidores 27
Ácido clorhídrico, esofagitis 239
Ácido hipoclórico, bactericida 24 , 27-28
Ácido úrico, cálculos renales 322
Ácido úrico, gota 431
Acidosis
    shock 56
    uremia 301
Acné 389 *f* , 395
Acondroplasia 109 *t* , 110 , 410-411
Acrania 100
Acrocianosis 138
Acrocordón (fibroma blando) 389 *f*
Acromegalia 368 , 369 *f*
Acropaquias 158
Actinomyces, infecciones 396
Adactilia 410

Adaptaciones, celulares 15-16 , 15 *f*
Addison, enfermedad 384 , 407
Adenocarcinoma 218 , 411
colónico 259-260 , 261
endometrial 347 , 348 *f*
endometroide 354
esofágico 240-241
gástrico 245-246 , 407
glándulas sebáceas 401
intestino delgado 261
pancreático 291 , 295
vejiga urinaria 327 *f*
Adenoma 79 *f*
células no secretoras 369
corticosuprarrenal, diagnóstico diferencial con el carcinoma
corticosuprarrenal 384 *t*
definición 78
folicular 371
gonadotrópico 368
hepático 284
hipofisario 367-368
paratiroideo 378 , 386
secretor de hormona del crecimiento 368
tiroideo 371 , 375
folicular 377
tubular 257 *t* , 258 , 258 *f*
tubulovelloso 259
velloso 257 *t* , 258-259 , 258 *f*
Adenoma-carcinoma, secuencia 260
Adenosina monofosfato (AMP) 9
Adenosina trifosfatasa (ATPasa), lítica 7
Adenosina trifosfato (ATP) 8
Adenosis, mama 359
ADN (ácido desoxirribonucleico)
alteración carcinógena 89
fragmentación de radicales libres 12
trastornos reparativos, factor de riesgo del cáncer, 86
Adolescentes
dermatomiositis 445
incidencia del cáncer 86
linfoma no Hodgkin 188
Adrenalitis, autoinmunitaria 383
Aflatoxina B-1, carcinogenicidad 88
Aftas 228
Agenesia 99

Agua, retención, ascitis 40
Agua corporal, distribución 38
Aire, contaminación, cáncer pulmonar 218
Alanina aminotransferasa
indicador de la función/lesión hepática 264
ineficacia como indicador de pancreatitis 293-294
Albinismo 113
Albúmina. *see also* Hipoalbuminemia
indicador de la función secretora hepática 264
Alcaptonuria (ocronosis) 113
Alcohol, consumo, niveles de las lipoproteínas de densidad alta 125
Alcoholismo
cáncer esofágico 240
cirrosis 261 , 280 , 283
deficiencia de vitamina D 413 , 466
demencia 461
efectos neuropatológicos 467
gastritis 241
gota 432
hematoma subdural 452
lesión cerebral 466
neuropatía periférica 437
osteoporosis 412
pancreatitis 292
Alergenos, presentación sistémica 61
Alopecia (pérdida del cabello) 395 , 408
Alport, síndrome 312
Alzheimer, enfermedad 74 , 448 , 461-463 , 463 *f*
Amebiasis 278
Amelia 100 , 410
Ameloblastoma 229
Amenorrea
hiperprolactinemia 368
mujeres con varios cromosomas X 105
síndrome de Sheehan 370
síndrome de Turner 104
Amianto, carcinogenicidad 88 , 218
Amianto, cuerpos 216
Amianto, exposición 216 , 218
Amilasa, concentraciones, pancreatitis 293-294
Amiloide 74
β, enfermedad de Alzheimer 462
depósito en los nervios periféricos 475
Amiloidosis 75 , 474 , 475
carcinoma con células renales 324

insuficiencia suprarrenal 383
osteomielitis 418
renal 317
síndrome nefrótico 313
Aminas 366
diferencia con los péptidos 366
Aminoácidos, metabolismo, errores congénitos 113
Aminotransferasa alcalina
indicador de la hepatitis vírica aguda 272
indicador de lesión hepática 293-294
indicador de pancreatitis 293-294
Amniocentesis 117
Ampollas 387 , 389 *f* , 391
Anafilatoxinas 26
Anafilaxia 60-62 , 61 *f*
Anaplasia 77
Ancianos
dermatomiositis 445
incidencia de cáncer 86
tumores de células germinales testiculares 335
Anemia 161
anticuerpos inducidos por el frío 96
aplásica 167 , 178
células falciformes.
clasificación 162 , 166
defectos extracorpusculares 166-167
defectos intracorpusculares 166-167
deficiencia de folato 174
definición 161 , 166
drepanocítica 112 *t* , 169
anemia hemolítica 170 , 170 *f*
crisis 171
definición 169
diagnóstico diferencial con el rasgo drepanocítico 169
incidencia 169
isquemia 170
pruebas diagnósticas 171
enfermedad crónica 177-178
Fanconi 86 , 103
ferropénica 163 *f* , 167 , 183 , 245 , 253
hallazgos tisulares patológicos 164
hemolítica 162 , 165-167
anemia drepanocítica 170 , 170 *f*
anticuerpos inducidos por el calor 174
anticuerpos inducidos por el frío 174

autoinmunitaria 63 , 267
crónica, isquemia 170 , 170 *f*
glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) por deficiencia 168-169
microangiopática 185
hemorragia crónica 165
inmunohemolítica 174
lesión mecánica de los hematíes 174
megaloblástica 163 *f* , 174-176
mieloptísica 178-179
perniciosa 174-176
pruebas diagnósticas 161-162
recuento de reticulocitos 164
signos y síntomas 164
uremia 179 , 301
Anencefalia 98 , 100 , 450
Aneuploidía 102
Aneurisma 133
aorta
abdominal 127-128 , 134
ascendente 134
ateroma 122
aterosclerótico 134 , 452
Charcot-Bouchard 452
clasificación 134 , 134 *f*
definición 133
diagnóstico diferencial
seudoaneurisma 133-134
varices 135
infarto ventricular, miocárdico 142-143
intracraneal 452
sacular 129 , 134 , 452
rotura 453
sifilítico 134
Angelman, síndrome 117
Angina de pecho 140
estable 140
inestable (creciente) 140
variante Prinzmetal 140
Angioblastos 35
Angiodisplasia 257
Angiofibroma, juvenil 233
Angiogénesis, tumores 93-94
Angiosarcoma 121 , 135 , 155
Angitis *see also* Vasculitis
drogadicción mediante inyección 467

síndrome de Churg-Strauss 133 , 311
Anisocitosis 163 *t* , 172
Anotia 100
Anoxia
causas 8
definición 7
hematíes falciformes 169
Anquilosis, artritis reumatoide 428
Anticoagulante lúpico 68
Anticoagulantes, naturales 45
trombosis 47
Anticonceptivos orales, profilaxis del cáncer ovárico 352-353
Anticuerpos antifosfolípidos, síndrome 47 , 68
Antígenos
carcinoembrionario (CEA) 261
clasificación 59
de histocompatibilidad (HLA), características 59
histocompatibilidad 59
procesamiento, macrófagos 30
prostático específico (PSA) 337
Antiinflamatorios no esteroideos, úlcerapéptica 243
α $_1$-Antitripsina, acumulación en los hepatocitos 18
α $_1$-Antitripsina, deficiencia 282
Antitrombina 45
inhibición por el endotelio 44
Antracosis 215
Ántrax 395 *f*
Anuria 303 , 318
Aorta
aneurisma 127-128 , 134
ateroma 122-123
coartación 156 , 159
disección 134 , 135
Apendicitis 253
Aplasia 99
paratiroidea congénita 380
Apolipoproteína A, enfermedad de Alzheimer 462
Apoptosis 14
definición 14
diferencia con la necrosis 14
factor desencadenante de la muerte celular 14
función en el desarrollo de los órganos 15
función en la carcinogénesis 92
hepática 263
inducida por virus 15

inicio 14
Aracnodactilia 410
Arañas vasculares 271
Arritmias, infarto miocárdico 142-143
Arsénico, carcinogenicidad 88
Arteria femoral, aterosclerosis 127-128
Arteria ilíaca, aterosclerosis 127-128
Arteria poplítea, aterosclerosis 127-128
Arteria renal, oclusión 127-128
Arterias carótidas, aterosclerosis 127-128
Arterias cerebrales
aterosclerosis 127-128
oclusión 453
Arterias intestinales, aterosclerosis 127-128
Arteriolosclerosis, diabetes mellitus 317
Arteriosclerosis 121-122
diagnóstico diferencial con la aterosclerosis 121
Arteritis
arteria temporal (células gigantes) 132
Takayasu 132
Articulaciones, enfermedades 424
Artritis *see also* Artrosis
infecciosa 431
lupus eritematoso sistémico 68
reumatoide 408 , 425 , 428
características anatomopatológicas 427-428
clasificación 429 *t*
definición 426
deformidades articulares 428 , 428 *f*
diagnóstico diferencial con la artrosis 429 *t*
factores genéticos 428
juvenil 429-430
lesiones extraarticulares 428
neumonitis intersticial 216
patogenia 427
trastornos inmunitarios 428
Artropatía degenerativa. *see* Artrosis
Artrópodos, vectores de la encefalitis 458
Artrosis 425-426 , 426 *f*
características anatomopatológicas 426
características clínicas 426
definición 425
diagnóstico diferencial con la artritis reumatoide 429 *t*
patogenia 425
Asbestosis 203 , 215

Aschoff, cuerpos 144
Ascitis 40
cirrosis 270 , 270 *f*
hemorrágica 293
pancreatitis hemorrágico 294
Asfixia 52
Asma 61 , 206 *t* , 208-210
atópica 208 , 209
bronquial 208-210
extrínseca, diagnóstico diferencial con la intrínseca 208-209
neumotórax 223
Aspartato aminotransferasa
indicador de función/lesión hepática 264 , 293-294
indicador de hepatitis vírica aguda 272
indicador de lesión celular 11
indicador de pancreatitis 293-294
Aspirina
gastritis 241
prolongación del tiempo de coagulación 179-180
Astler-Coller, sistema de clasificación, cáncer colorrectal 260 *t*
Astrocitoma
difuso 471
pilocítico juvenil 471
Ataque isquémico transitorio (AIT) 127-128 , 453
Ataxia telangiectasia 85 , 92 , 103
Atelectasias 203 , 203 *f*
compresión 204
contracción 204
obstructivas 204
parcheadas 204
Ateroma 122
aórtico 122-123
infarto 123
ulcerado 127-128
Aterosclerosis 111 , 121-122
cardiopatía isquémica 139
coronaria 69 , 125-126 , 137
diabetes mellitus 299
diagnóstico diferencial con la arteriosclerosis 121
factores de riesgo 123 , 125
lesiones 122
manifestaciones clínicas 127-128
patogenia 127 *f*
teorías 122 , 126 , 128
Atresia 99

definición 235
esofágica 236
Atrofia 15 , 15 *f*
cerebelosa, alcoholismo 467
cortical, alcoholismo 467
definición 16
fisiológica 16
muscular neurógena 436 , 436 *t* , 437-438 , 438 *f*
patológica 16
Auspitz, signo 399
Autoanticuerpos antinucleares (ANA) 68 , 71
Autoanticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos (ANCA) 131 , 311
Autoinmunidad, desarrollo 67
Axones
degeneración distal 473
lesión 451 , 455
reacción a la lesión 448
Azoemia 301-302

B

B, células. *see* B, linfocitos
B, linfocitos 58
características 58
deficiencias 72
neoplásicos 188
reacciones de hipersensibilidad de tipo 1 60
Babinski, reflejo 465
Bacterias.
destrucción mediada por eosinófilos 31
destrucción mediada por leucocitos 23 , 23 *f* , 24
defectos congénitos 24-25
destrucción mediada por neutrófilos 24
opsonización 26
Bacteriemia, neumonía 212
Bacteriuria 303
Balanitis 331
Baritosis 215
Barr, cuerpos 104
Bazo 201
drepanocitosis 170
púrpura trombopénica idiopática 182
bcl-2, gen
leucemia/linfoma linfocítico crónico 92
linfoma folicular 191
Bcl-2, proteína, linfoma B 15
Beck, tríada 154
Bence Jones, proteínas 193 *f* , 194 , 320
Benceno, carcinogenicidad 88
Berger, enfermedad (nefropatía IgA) 311 , 312 , 314-315 , 314 *f*
Beriberi, congestivo o seco 466 , 474
Beriliosis 215 , 216
Bilirrubina
cálculos biliares 287
formación 265
fraccionamiento 265-266
ictericia 265-266
indicador de la excreción biliar 264
procesamiento 265
Biología molecular, métodos, diagnóstico de trastornos genéticos 118
Biopsia
hepática, hepatitis 272 , 281
hueso 413
médula ósea

linfoma no Hodgkin 188
punción sin muestra 178
músculo 435 , 438 *f* , 445 *f*
renal 316
Blastema, células similares 324-325
Blastoma 80
Blastomyces, infecciones 396
Bloom, síndrome 86 , 103
Boca, enfermedades infecciosas 227 , 227 *t*
Bocio 371-372
definición 374
esporádico, diagnóstico diferencial con endémico 374
multinodular 371 , 375
nodular 366 , 375
Bociógenos 371
Botulismo 446
Bóveda craneal, pacientes con anemia drepanocítica 170
Bowen, enfermedad 335 , 341-342 , 389 *f* , 403
Bradicinina 26 , 28
Brenner, tumores 353
Breslow, sistema de estadificación, melanomamaligno 407
Bromocriptina, tratamiento de la hiperprolactinemia 368
Broncoespasmo, asma bronquial 209
Bronconeumonía 211
tuberculosa 213-214
Bronquiectasias 206 *t* , 210-211 , 211 *f*
asma bronquial 210
síndrome de Kartagener 210
Bronquiolitis 206 *t*
Bronquitis, crónica 206 *t* , 208 , 210
diagnóstico diferencial con el enfisema 207
Brudzinski, signo 455-456
Bruton, agammaglobulinemia, ligada al cromosoma X 72
Buerger, enfermedad 133
«BUFFALO HUMP», mnemónico, síndrome de Cushing características clínicas 381-382

C

Cabeza y cuello **225-234**
enfermedades principales 225
estructuras normales 225
lesiones inflamatorias 225
tumores y otras enfermedades 225 , 231
Calcificación.
distrófica 14
hiperparatiroidismo 379
necrosis 14
síndrome CREST 71
valvular 150
Calcio
activación de los leucocitos 22
deficiencia 251 *t.*
enfermedades óseas metabólicas 415 *t*
lesión celular 8-9 , 9 *f*
Calcitonina 371
Cálculos biliares 287
colesterol 287
pigmentarios 168 , 287-288
Cálculos urinarios.
Call-Exner, cuerpos 355
Callo 416
Canalopatías 443
Cáncer.
base molecular 87
coagulación intravascular diseminada (CID) 53
colorrectal
clasificación 248 *f* , 261
hereditario no polipósico (CCRHNP) 92 , 259
metastásico 261
diferencias entre los sexos 84
envejecimiento 86-87
epidemiología 83
factores raciales 86
formas más comunes 84
gástrico. *see* Estómago, cáncer
gastrointestinal 84 *see also* Estómago,cáncer
diferencias entre los sexos 84
metastásico 335 , 424 , 473
mortalidad 84
incidencia 84-85
prevalencia 83

variaciones geográficas 84 *t*
síndromes paraneoplásicos. *see* Síndromes paraneoplásicos
Candidiasis
esofagitis 239
inmunodeficiencia combinada grave 73
oral 228
vaginal/vulvar 340 , 340 *f* , 341
Capacidad total de unión al hierro (TIBC) 177
Caplan, síndrome 215
Caquexia 95
Carcinogénesis 89
productos químicos 88
Carcinógenos 87-88
acción directa 88
acción indirecta 88
ambientales 83
Carcinoma
anaplásico 366 , 377
basocelular 389 *f* , 402 , 402 *f*
cutáneo in situ 403
de células transicionales 411
pelvis renal 322-323
vejiga 325-327 , 327 *f* , 328
diagnóstico diferencial con el sarcoma 78 , 78 *f*
embrionario 334 , 354
endometroide 354
epidermoide 79 , 401 , 411
cutáneo 74 , 402 *f* , 403
esofágico 241
oral 231
osteomielitis 418
pulmonar 218
vejiga urinaria 327 , 327 *f* , 328
hepatocelular 76 , 84-86 , 285
deficiencia de α_1-antitripsina 282
epidemiología 284-285
hepatitis B 274
marcador diagnóstico 285
metastásico 286
síntomas y signos 285-286
metastásico 82
nasofaríngeo 232-233
neuroendocrino 245
renal 322-323
signos y síntomas 323

síndromes paraneoplásicos 324
supervivencia a los 5 años 324
tipos microscópicos 323
urotelial
pelvis renal 325
vejiga 326
Carcinoma/tumor del seno endodérmico 86 , 334 , 354
Carcinosarcoma 79
Cardiopatía congénita 100 , 156
Cardiopatía isquémica 127-128 , 139 , 142
factores de riesgo 140
formas clínicas 139
postinfarto miocárdico 143
Carditis, reumática 138 , 144-145
Caries 225 , 226 *f*
Cariólisis 10
Cariorrexis 10
Cariotipo, análisis 101 , 118
Cariotipo, humano normal 101
Castración, apoptosis de células prostáticas 14
Cavidad oral, cáncer 231
Cavidad oral, candidiasis 228
CD8 $^{+}$, linfocitos T 94
Célula(s)
acumulación de sustancias 18
crecimiento neoplásico 76
de los islotes, tumores 386
del estroma 324
del estroma, tumores
digestivo (GIST) 245 , 247
gástricos 245
dendríticas 58
diana 163 *t* , 172
en bastón 449
epiteliales 324-325
gliales, respuesta a la lesión 449
lagunares 196
mononucleares, inflamación crónica 29-30
neurales, tumores 411
neuroendocrinas 366 *f*
plasmáticas, tumores 192
potencial replicativo 33-34
tumefacción 8
tumorales
ADN extracromosómico *(double minutes)* 91

alteraciones cromosómicas 93
invasión de los tejidos del huésped 94
Celulitis 395
Cerebelo
atrofia en el alcoholismo 467
hemangioblastoma 473
Cerebro
atrofia en el alcoholismo 467
cirugía, pacientes, metástasis 82
edema 40 , 449 , 454
citotóxico 449
intersticial 449
tumor cerebral 469-470
vasogénico 449
efecto de las deficiencias del complejo de la vitamina B 465
herniaciones 449-450 , 450 *f*
infarto, necrosis por licuefacción 13-14
isquemia 452-453
lesiones 451
enfermedades metabólicas 465-466
tumores 468
benignos, mortalidad 470
definición 469
factores de riesgo 468
incidencia 468
metastásicos 470
metástasis 473
primarios 468 , 469 *f* , 470
signos y síntomas 469-470
síndromes hereditarios 468
Cervicitis 342
Chagas, enfermedad 151 , 237
Chancro, sifilítico 331
Chancro blando 331
Charcot, articulaciones 455
Charcot-Leyden, cristales 210
Charcot-Marie-Tooth, enfermedad 474-475
Christmas, enfermedad 182-183
Churg-Strauss, síndrome 133 , 311
Cianosis 138-139
cardiopatía congénita 156-157
comunicación interventricular 157
tardía 157
tetralogía de Fallot 158
Cicatrices 36 , 387 , 390 *f*

Ciclo celular 34
Ciclooxigenasa, inhibidores 27
Ciclooxigenasa, vía 26
Cininas, sistema, inflamación 25
Cirrosis 282-283
alcohólica 261 , 280 , 283
ascitis 270 , 270 *f*
biliar primaria 278-279
diagnóstico diferencial con la cirrosis biliar secundaria 279
cardíaca 283
deficiencia de α_1-antitripsina 282
definición 282
hepatitis 274 , 283
hiperestrinismo 271
insuficiencia hepática 269
pigmentaria 281
portal, diagnóstico diferencial con la cirrosis biliar 283
tendencia hemorrágica 271
tiempo de protrombina prolongado 180
tiempo parcial de tromboplastina activado 180
Cistina, cálculos renales 322
Cistitis 325
iatrogénica 326
intersticial 326
Cistodenocarcinoma 352
Citocinas
características 59
compuesto quimiotáctico 23
definición 27
funciones 27
lesión glomerular mediada por anticuerpos 308
liberación por los mastocitos 61
Citoesqueleto, activación de leucocitos 22
Citólisis 26
Citomegalovirus, infecciones
complejo TORCH 101
diarrea 250 *t*
encefalitis 458
esofagitis 239
malformaciones del sistema nervioso central 451
polineuropatía 475
Citoplasma, células lesionadas 9
Citosol 8 , 9 *f*
Citotoxicidad mediada por células y dependiente de anticuerpos 62
Clamidias, infecciones 213 , 331 , 339 , 341

Clostridium difficile 250 *t* , 254
Coagulación, factores 44-45
alteraciones o deficiencias 44 , 182-183 , 271 , 453
dependientes de la vitamina K 45
indicadores de la función secretora hepática 264
interacción con el factor de von Willebrand 44
trombosis 47
Coagulación, secuencia 43 , 45
Coagulación, sistema
activación in vivo 45
endotelio vascular 43-44
inflamación 25
vías intrínseca y extrínseca 45
Coagulación excesiva, estados 47
Coagulación intravascular diseminada (CID) 47 , 53 , 54 , 182-185
cirrosis 271
pancreatitis hemorrágica 293
shock 56
tiempo de coagulación prolongado 179-180
tiempo de protrombina prolongado 180
Coccidioides, infecciones 396
Codman, triángulo 422
Codominancia 106
Colágenos 35
Colangiocarcinoma 286
Colangitis, esclerosante primaria 278-279
Colecistitis
aguda 288
crónica 288
Colectinas 24
Colelitiasis 288 , 293-294
Cólera, pancreático 250
Cólera, toxina, diarrea 250
Colestasis, intrahepática 268
Colesteatoma, otitis media 230
Colesterol, cálculos biliares 287
Colesterol, embolia 50 , 52-53 , 123 , 127-128
Cólico 235
Coliocitosis 341
Colitis
hemorrágica 257
isquémica 257
seudomembranosa 254
ulcerosa 238 , 249 , 250 , 254-256 , 260 , 261 , 408
diagnóstico diferencial con la enfermedad de Crohn 254-256 , 255 *t*

Colon, cáncer 259-261.
factores de riesgo 259-260
factores genéticos 260
hereditario 259
hereditario no polipósico (CCRHNP) 92 , 259
localización 260
metástasis 261
mutaciones en genes supresores tumorales 92
personas mayores 86
Colorantes aromáticos azoicos, carcinogenicidad 88
Columna vertebral, «en costura de jersey de rugby», 414
Complejo demencia-SIDA 74 , 461
Complemento
deficiencias 73 , 302 , 310
definición 26
mediador de la lisis celular 62 , 63 *f*
sistema
activación 23 , 26
inflamación 25
Componentes extracelulares, reparación de la lesión inflamatoria 35
Compuestos citotóxicos, esofagitis 239
Condiloma acuminado 162 , 335 , 341
Condiloma plano 335
Condrosarcoma 419 , 422 , 422 *f*
Conducto arterioso persistente 156 , 159
Conductos biliares, colédoco, carcinoma 289
Congestión
aguda 41
diagnóstico diferencial con la hiperemia activa 40
efectos hepáticos 41
pasiva 41
crónica 41
pulmonar 204 , 267
neumonía 212
Conn, síndrome 383
Contracturas 37
Contusiones, medulares o cerebrales 451
Coombs, prueba antiglobulina 174
Cor pulmonale 139
asma bronquial 210
bronquitis crónica 207
neumoconiosis 216
sarcoidosis 217
Corazón *see also* Sistema cardiovascular, enfermedades
hipertrófico 16-17 , 143

tumores 155 , 157
Coreoatetosis 464
Coriocarcinoma 79 , 334 , 354 , 357
Coristoma 76
Coronariopatía 125 , 127-128 , 142
Corteza suprarrenal
hiperfunción 380
zonas 380
Corticoides, inhibidores del metabolismo del ácido araquidónico 27
Corticotropas 367
Corticotropina, tumores secretores 368 , 380
Costras 387 , 390 *f* , 391
Cowdry tipo A, inclusiones nucleares 457
Cráneo, fracturas 451
Craneofaringioma 370 , 473
Craneorraquisquisis 100
Creatina cinasa, indicador de lesión celular 11
CREST, síndrome 71
Cretinismo 372 , 411
Creutzfeldt-Jakob, enfermedad 457 , 460-461
Crigler-Najjar, síndrome 267
Crioglobulinas 131
Crioglobulinemia 275
Criptococos, infecciones 396 , 459-460
Criptorquidia 329 , 332
Crisis aplásica 171
Crisis por secuestro, anemia drepanocítica 171
Crisis suprarrenal 384
Crohn, enfermedad 175 , 238-239 , 249 , 250 , 254-256 , 408
diagnóstico diferencial con la colitis ulcerosa 254-256 , 255 *t*
Cromosomas, alteraciones 98 , 101
células tumorales 93
clasificación 102
estructurales 102 , 106
malformaciones del sistema nervioso central 451
numéricas 102-103 , 106
síndromes de rotura 103
Cromosomas, fragilidad, factor de riesgo para el cáncer 86
Cromosomas sexuales, alteraciones, factor de riesgo del cáncer testicular 332
Cuello. *see* Cabeza y cuello
Cuello uterino
cáncer 74 , 85 , 342-345 , 351 *t*
incidencia 84
metastásico 344
pronóstico 344-345

displasia epitelial 76
trastornos 342
Cuerpos extraños
aspiración 210
embolia 50 , 53
intestinales 248
Curling, úlceras 242
Curschmann, espirales 210
Cushing, enfermedad 368 , 380
Cushing, síndrome 96 , 380-382
características clínicas 381-382 , 382 *f*
hallazgos analíticos 381
Cushing, úlceras 242

D

Dacriocitos 163 *t*
Daño tisular
    factor de riesgo para la coagulación intravascular diseminada 53
    factor de riesgo para la trombosis 48
Dedos, acropaquias 158
Defectos congénitos. *see* Malformaciones congénitas
Defectos monogénicos (rasgos mendelianos) 98 , 106
Defectos septales
    auriculares 156-157
    ventriculares 156-157
Degeneración walleriana 455 , 455 *f* , 473
Dejerine-Sottas, síndrome 474
Demencia
    causas frecuentes 461
    causas poco frecuentes 461
    deficiencia de vitamina B_{12}, 465
    enfermedad de Huntington 464
    enfermedad de Pick 463
    multiinfarto 461
    síndrome de inmunodeficiencia adquirida 74 , 461
Denervación, atrofia patológica 16
Derivaciones, metástasis 82
Dermatitis
    alérgica 392
    atópica 61 , 392 , 396
    contacto 65 , 389 *f* , 396
    herpetiforme 398
    irritante 392
    seborreica 400
Dermatofibroma 407
Dermatofitos 395
Dermatomiositis 71 , 96 , 445
    diagnóstico diferencial con la polimiositis 71
Dermis 387
Dermografismo 389 *f*
Desarrollo, enfermedades/trastornos
    cardiopatías congénitas 156
    gástricos 241
    hueso 410
    intestinales 247 , 248
    pancreáticos 290
    renales 301 , 304
    sistema genital masculino 329

sistema nervioso central 450
Deshidratación, drepanocitosis 169
Desmielinación
esclerosis múltiple 457 , 460-461
segmentaria 473
Desmoplasia 93
«Diabetes bronceada con cirrosis», 281
Diabetes insípida 297 , 370
Diabetes mellitus 297
características clínicas 299
complicaciones
aterosclerosis 123
complicaciones principales 299
lesión glomerular 317
nefropatías 317 , 320
neuropatía periférica 437
síndrome nefrótico 313
definición 297-298
diagnóstico 299
incidencia 298
mecanismos inmunitarios 299
primaria, diagnóstico diferencial con secundaria 298
tipo 1, diagnóstico diferencial con tipo 2 298 , 298 *t*
Diacilglicerol, activación de leucocitos 22
Diáfisis, huesos largos, tumores 420
Diagnóstico prenatal, enfermedades genéticas 117-118
Diálisis, pacientes, enfermedad ósea 414
Diarrea 235 , 248
causas infecciosas 250 , 250 *t*
definición 249
enfermedad/esprúe celíaco 253
exudativa 249 , 250
inflamatoria 250
malabsorción 248
mixta 248
no inflamatoria 250
osmótica 249
secretora 249 , 250
Dibenzantraceno, carcinogenicidad 88
Dientes, enfermedades 225
Diferenciación sexual 104
Difteria, miocarditis 151
DiGeorge, síndrome 72 , 201 , 380
Disentería 251
Disfagia 235

enfermedades esofágicas 236
Disfunción celular mediada por anticuerpos 62
Disfunción eréctil, prostatectomía 338
Disgerminoma 354
Disnea 209
cardíaca 139
enfisema 207
shock 56
Displasia
definición 99
epitelial 231
renal quística 304
Disrafismo 99-100 , 450
Distopia 99
Distrofias. *see* Músculo, distrofias
miotónica 109 *t* , 443
Distrofina 115 , 440 , 442
Diverticulitis 256
Divertículos, esofágicos 236-237 , 236 *f*
Diverticulosis 235 , 256
División celular 33-34
fracaso 99
inhibición 34
tumores malignos 87
Down, síndrome (trisomía 21) 98 , 102-106
Drepanocitosis 163 *t*
Dressler, síndrome 143
Drogadicción
mediante inyección
embolia 467
endocarditis 146 , 467
síndrome nefrótico 313
Drogadictos, hallazgos neuropatológicos 467
Duelas hepáticas, infecciones 278
Duke, sistema, clasificación tumoral 83

E

Echinococcus, infección 278
Ectopia 76 , 99
Eczema 389 *f* , 392-393
Edema 38-40
causas 38
cerebral 40 , 449 , 454
citotóxico 449
intersticial 449
tumor cerebral 469-470
vasogénico 449
clasificación 38
con huella 40
definición 20 , 38
hidrostático 39
inflamación aguda 20
oncótico 39
pulmonar 40 , 203-204
síndrome nefrítico 302 , 312 *t*
síndrome nefrótico 302 , 312 *t*
trombosis 50
Edward, síndrome (trisomía 18) 103
Efélides (pecas) 387 , 403 , 404 *f*
Ehlers-Danlos, síndrome 108 *t* , 109-110 , 109 *t* , 135
Electrólitos, alteraciones, uremia 301
Elefantiasis 39
Eliptocitosis, hereditaria 108 *t* , 163 *f*
Embarazo
coagulación intravascular diseminada 53
ectópico 355
enfermedades 355
factor de riesgo para la trombosis 48
hiperpigmentación 407
necrosis cortical renal difusa 321
Embolia 50-54
arterial 50-51
colesterol 50 , 52-53 , 123 , 127-128
cuerpo extraño 50 , 53
definición 50
drogadicción mediante inyección 467
endocarditis bacteriana 147
gaseosa (aire) 50-51
grasa 50 , 52
líquido amniótico 50 , 53

médula ósea 50 , 52
paradójica 50
pulmonar 51
trombos 49-50 , 49 *f*
tumor 50 , 52
venosa 50
Empiema 212 , 222 , 223
neumotórax 223
Enanismo 411
Encefalitis 454
vírica 457-458 , 458 *f*
Encefalocele 450
Encefalopatía
espongiforme bovina (enfermedad de las vacas locas) 460
hepática 467
mitocondrial 444
transmisible del visón 460
virus de la inmunodeficiencia humana 459
Encondroma 422
Endocarditis 144
aguda, diagnóstico diferencial con endocarditis subaguda 147
cardiopatía congénita 159-160
corazón derecho 148
drogadicción mediante inyección 146 , 467
infecciosa 147
complicaciones 147 , 148 *f*
Libman-Sacks 68 , 69 , 149
prótesis valvulares cardíacas 146 , 149
reumática 144-145
trombótica no bacteriana 149 , 150 *t*
vegetaciones endocárdicas 150 *t*
Endometrio
cáncer 259 , 347-348 , 351 *t*
metastásico 349
carcinoma del estroma 350
hiperplasia 346-347 , 346 *f*
pólipos 347
Endometritis 342
Endonucleasas, lesión celular 7
Endotelio/células endoteliales
función anticoagulante 43-44
función procoagulante 43
lesión
coagulación intravascular diseminada 183
inflamación 20-21

Enfermedad autoinmunitaria 67
cutánea 396 , 398
definición 67
Enfermedad de cadenas pesadas α (linfoma mediterráneo) 262
«Enfermedad de las vacas locas», 460
Enfermedad de von Recklinghausen 414
Enfermedad de von Willebrand 108 *t* , 180 , 182-183
Enfermedad del hueso quebradizo (osteogénesis imperfecta) 109 *t* , 110 , 135 , 411
Enfermedad del suero 65
Enfermedad del tejido conjuntivo, tumores 93
Enfermedad drepanocítica 163 *f*
Enfermedad hemolítica del recién nacido (eritroblastosis fetal) 63 , 267
Enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) 339-342
Enfermedad injerto contra huésped 66 , 238-239
Enfermedad intestinal, intrínseca 251
Enfermedad intestinal inflamatoria (EII) 254
«Enfermedad por depósitos densos», 315
Enfermedad por descompresión 52
Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) 238-239
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) 112 , 206 , 206 *t*
Enfermedad renal poliquística 304 *f*
adulto 108 *t*
autosómica dominante 304 , 304 *f* , 305 *t*
autosómica recesiva 304 , 304 *f* , 305 *t*
Enfermedad trofoblástica gestacional 356 , 358
Enfermedad/esprúe celíaco 252 , 252 *f*
Enfermedades alérgicas, cutáneas 396
Enfermedades autosómicas dominantes 108 *t* , 109
musculares/musculoesqueléticas 109 *t* , 443
Enfermedades autosómicas recesivas 111-112 , 111 *f* , 112 *t*
factor de riesgo del cáncer 86
Enfermedades de transmisión sexual.
mujeres 339-340
Enfermedades familiares, definición 98
Enfermedades genéticas **98-119.** *see also* Malformaciones congénitas; Desarrollo, enfermedades/trastornos; Enfermedades/síndromes hereditarios
diagnóstico 117-118
hiperbilirrubinemia 267
Enfermedades infecciosas
cutáneas 393
factor de riesgo para el cáncer 85
hepáticas 271
manifestaciones orofaríngeas 227 *t*
sistema nervioso central 454

Enfermedades inmunológicas
cutáneas 396
hepáticas 278
Enfermedades metabólicas
hueso 411
sistema nervioso central 465
Enfermedades neurodegenerativas 461
Enfermedades poligénicas 98 , 117
Enfermedades por almacenamientolisosómico 105 , 113
Enfermedades por descompresión 52
Enfermedades recesivas ligadas al cromosoma X 105
Enfermedades respiratorias 205
Enfermedades sistémicas
articulares 432-433
manifestaciones orales 229
Enfermedades tubulointersticiales 308 , 315 , 318 , 320
Enfermedades/síndromes hereditarios
asociados a tumores cerebrales 468
definición 98
factor de riesgo para el cáncer 85
Enfisema 206 *t* , 207
asma bronquial 210
diagnóstico diferencial con la bronquitis crónica 207
Eosinófilos, función 31
Ependimoma 472
Epidermis 387
Epidermólisis ampollar 398
Epidermophyton, infecciones 395
Epididimoorquitis 331
Epífisis 409
huesos largos, tumores 420
Epilepsia, meningitis 456
Epilepsia mioclónica con fibras rojas y rasgadas, síndrome 116 , 444
Epinefrina 384
Epispadias, diagnóstico diferencial con el hipospadias 330 , 330 *f*
Epistaxis, diagnóstico diferencial con lahemoptisis 43
Epstein-Barr, virus, infección 85 , 89 , 101 , 451
Equimosis 42
ERGE (enfermedad por reflujo gastroesofágico) 238-239
Erisipela 395
Eritema multiforme 229 , 400
Eritema nudoso 389 *f* , 400
Eritema palmar, cirrosis 271
Eritroblastosis fetal 63 , 267
Eritrocitosis. *see* Policitemia

Eritroplasia 231
Eritropoyesis
ineficaz, anemia perniciosa 175
talasemia β, 172
Erosiones
cutáneas 387 , 390 *f* , 391
gástricas 241-242
Escabiosis 396
Escamas, cutáneas 387 , 390 *f*
Escherichia coli, infecciones 250 , 250 *t* , 319 , 321 , 325 , 454
Esclerodactilia, síndrome CREST 71
Esclerodermia 70
Esclerosis, subcondral 426
Esclerosis lateral amiotrófica (ELA) 465 , 465 *f*
Esclerosis múltiple 457 , 460-461
Esclerosis tuberosa 468
Escorbuto 180-181
Escoriaciones 387 , 390 *f*
Escroto, cáncer 88-89
Esferocitos 163 *t*
Esferocitosis, hereditaria 108 *t* , 163 *f* , 167 , 167 *f* , 168
Esfínter esofágico inferior (EEI), incompetencia o funcionamiento anómalo 238
Esofagitis 238-239
infecciosa 239
productos químicos 239
Esófago
anillos 237
Barrett 238-240
cáncer 239-241
constricciones 238
disfunción en el síndrome CREST 71
disfunción en la esclerodermia 70
enfermedades y trastornos 236
membranas 237
perforación 238
Espina bífida 100
oculta 450
Esplenomegalia
β-talasemia 172
causas principales 201
definición 202
esferocitosis hereditaria 168
hiperesplenismo 201
lesión mecánica de los hematíes 174
Espondilitis, tuberculosa 418

Espondilitis anquilosante 430
Espondiloartropatía 430
Esprúe
celíaco/no tropical 252 , 252 *f* , 398
deficiencia de hierro 253
tropical 253
Esquistocitos 163 *t*
Esquistosomiasis 326-327
Estado asmático 61 , 208
Estanosis 215
Estenosis, definición 235
Estenosis valvular 145
Esteroides 366
Estimulación autocrina 365 , 365 *f*
Estimulación neurocrina 365 , 365 *f*
Estimulación paracrina 365 , 365 *f*
Estómago, cáncer 242 , 245 , 246
incidencia 84
linfoma 247
metastásico 247
Estómago, enfermedades y trastornos 241
trastornos del desarrollo 241
Estómago, úlceras 245 *f*
Estomatitis 226
aftosa 228
Estreñimiento 235
Estrías grasas 122
Estrógenos, deficiencia, factor de riesgo para la osteoporosis 412
Estruvita, cálculos renales 322
Euploidía 102
Ewing, sarcoma 80 , 86 , 419 , 423 , 423 *f* , 424
Exantemas, niñez 387
Excreción biliar, medición 264
Exoftalmos 371
Expresividad, variable 108
Exudados, diagnóstico diferencial con los trasudados 20 , 20 *t* , 39 , 39 *t*

F

Factor activador de plaquetas (PAF) 27
broncoespasmo 209-210
Factor de crecimiento de transformación-β, 34
Factor de crecimiento derivado de plaquetas 34 , 308
Factor de crecimiento endotelial vascular 20 , 34
Factor de crecimiento epidérmico 34
Factor de necrosis tumoral 27
Factor de von Willebrand 44 , 183
Factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos 409-410
Factor reumatoide 427
Factores de crecimiento
características comunes 34-35
deficiencia 34
definición 34
lesión glomerular mediada por anticuerpos 308
Factores de la coagulación. *see* Coagulación,factores
Fagocitosis 23 , 23 *f* , 24 , 25 , 30
defectos congénitos 25
mecanismo de curación de la herida 36
neuronas lesionadas 448-449
Fallot, tetralogía 156-159 , 158 *f*
Falta de disyunción, cromosómica 103
Faringoamigdalitis estreptocócica 144 , 228 , 309
Fenilcetonuria 113
Fenitoína 451
Feocromocitoma 385-386
Ferritina 177
α-Fetoproteína, marcador tumoral
cáncer ovárico 355
carcinoma hepatocelular 285
tumor del seno endodérmico 334
Fibrina, lesión glomerular mediada poranticuerpos 308
Fibrinólisis 25 , 44
Fibroadenoma 359 , 359 *f*
Fibroma 78
no osificante 421
ovárico 354-355
Fibronectina 35
Fibrosarcoma 411
Fibrosis
ateroma 122
hepática 263-264 , 283
infarto 55

mamaria 359
pulmonar
neumoconiosis 215
sarcoidosis 217
silicosis 216
quística 105 , 112 , 112 *t*
resultado de la inflamación 28
Fiebre
entérica 251
reumática 144-145
vegetaciones endocárdicas 150 *t*
Fimosis 330
Fístulas
definición 256
enteroentéricas 256
traqueoesofágicas 235 , 236
Fisuras 387 , 390 *f*
Flujo venoso, obstrucción por trombosis 50
Focomelia 100
Folato/ácido fólico, deficiencia 174 , 176 , 251 *t*
Folato/ácido fólico, profilaxis de los defectos del tubo neural 100
Foliculitis 389 *f* , 394 , 395 *f*
Forúnculos 395 *f*
Fosfatasa alcalina
enfermedades óseas metabólicas 415 *t*
indicador de la excreción biliar 264
Fosfato, enfermedades metabólicas óseas 415 *t*
Fosfolipasas, lesión celular 7
Fosfolípidos, componente plaquetario 44
Fotosensibilidad, reacciones 68
Fracturas 416
cerradas (simples), diagnóstico diferencial con abiertas (complicadas) 416
completas, diagnóstico diferencial conincompletas 416
consolidación 416
craneales 451
patológicas 415 , 417-418
«por desgarro», columna vertebral 451
Friedreich, ataxia 107
Fungemia 396

G

Galactorrea, hiperprolactinemia 368
Gamma-glutamiltransferasa (GGT), indicador de la excreción biliar 264
Ganglioneuroblastoma 385
Ganglioneurocitoma 385
Gangrena
    húmeda 55
        necrosis por licuefacción 13
    relación con el infarto 55
    seca 55
Gardner, síndrome 259
Gardnerella vaginalis, infecciones, vaginitis 340 , 340 *f*
Gastrinoma 80 , 296-297
Gastritis 241-242
    tipo A 242-243
        diagnóstico diferencial con tipo B 242 , 243 *t*
    tipo B 242
Gaucher, enfermedad 112 *t* , 114
Gen.
    definición 105
    del retinoblastoma *(Rb-1)*, mutación/supresión 421
    mitocondriales, mutaciones 116
    mutadores 92
    supresor del retinoblastoma *(Rb)* 91
    supresores tumorales 87 , 91-92
Gerstmann-Straüssler-Scheinker, síndrome 460
Ghon, complejo 213 *f*
Gigantismo 368
Gilbert, síndrome 267
Ginecomastia 271
GIST (tumor digestivo del estroma) 245 , 247
Glándula paratiroides 377
    carcinoma 378
    extirpación accidental 378 , 380
Glándula tiroides 370 *see also* Hipertiroidismo; ; Hipotiroidismo
    desarrollo embriológico 370
    tiroiditis de Hashimoto 373
    unidades funcionales básicas 370
Glándula tiroides, cáncer/tumores 86 , 375-376
    anaplásico 377
    folicular 376-377
    medular 375 , 377
    metastásico 424 , 473
    papilar 376 , 376 *f*

metastásico 375
Glándulas endocrinas, aumento de volumen 366
Glándulas salivales, tumores 232 , 232 *t*
Glándulas suprarrenales 380
Glía, células, tumores 411
Glía, cicatriz 448
Glioblastoma multiforme 470-471
Glioma 79-80 , 259 , 468
Gliosis 448 , 460
Glomerulonefritis 311
aguda 65 , 310
«jorobas subepiteliales», 309-310
postestreptocócica 65 , 310
atípica 310
crónica 318
hipercelularidad glomerular 305-306
lupus eritematoso sistémico 69
membranoproliferativa 275 , 312 , 315
membranosa 312
postinfecciosa 309 , 309 *f*
rápidamente progresiva 84 , 311 , 311 *f*
semilunas 310-311 , 311 *f*
Glomerulopatías 305
primarias, diagnóstico diferencial con secundarias 305
progresión crónica 308
tipos 306-307 , 317
Glomérulos
depósito de IgA 314 *f* , 315
depósito de inmunocomplejos 69 , 306-307 , 307 *f* , 310-311 , 315 , 316 *f* , 316 *t*
lesión en la diabetes mellitus 317
lesión por anticuerpos 306 , 308
Glomerulosclerosis
diabética 317
difusa 317
nodular (enfermedad de Kimmelstiel-Wilson) 317
segmentaria y focal 308 , 312-313
Glucagonoma 80
síndrome 297
Glucógeno, acumulación hepática 18
Glucógeno, enfermedades por almacenamiento (glucogenosis) 114-115
Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, deficiencia (G6PD) 168-169
Gluten, dieta sin 398
Gluten, sensibilidad 252
Goma, sifilítico 454

Gonadotropas 367
Gonadotropina coriónica humana, marcador del cáncer ovárico 355
Gonorrea 331
Goodpasture, síndrome 63 , 217 , 306
Gota 425 , 431
  artropatías 431
  primaria, diagnóstico diferencial con secundaria 431
Gowers, signo 441 *f*
Granuloma 396
  clasificación 30
  definición 30
  evolución 30
  formación 30
  periapical 225 , 226 *f*
  por cuerpo extraño 30
  reacciones de hipersensibilidad de tipo IV 60 , 65
  sarcoideo 216
  tuberculoso 213 , 454
Graves, enfermedad 366 , 371 , 373-374
  características morfológicas 374
  definición 374
  signos y síntomas 374
Guillain-Barré, síndrome 474-475

H

Hageman, factor 25 , 25 *f* , 45
Hamartoma 76 , 257 *t* , 258 , 407
    primario 76
Haploide 102
Helicobacter pylori, infecciones 242-243 , 246 , 262
Helmintiasis, hepáticas 278
Hemangioblastoma, cerebeloso 473
Hemangioma 135-136 , 284 , 401 , 407
    capilar congénito 389 *f*
Hemartrosis 42 , 182
Hematemesis 42 , 235
Hematíes
    drepanocitosis 169-170.
    morfología anómala 162-163 , 163 *f* , 163 *t* , 167 , 167 *f*
    trastornos 161
Hematocéfalo 42
Hematocolpos 42
Hematocrito 164
Hematología, definición 166
Hematoma
    color 42
    epidural 452 , 460
    fase en la curación de la herida 36
    subaracnoideo 460
    subdural 452 , 460
Hematoquecia 43 , 235 , 238-239 , 257
Hematoxilina y eosina (HE) preparaciones histológicas 434
Hematuria 42
    nefropatía IgA 314
    síndrome nefrítico 302
Hemianopsia, bilateral 367
Hemoconcentración 161
Hemocromatosis 281 , 407
    hereditaria 281 , 112 *t*
Hemodilución 161
Hemofilia A 116 , 180 , 182-183
    diagnóstico diferencial con la hemofilia B 183
Hemofilia B 180
    diagnóstico diferencial con la hemofilia A 183
    enfermedad de Christmas 182-183
Hemoglobina, anemia 162-163
Hemoglobina, concentración corpuscular media (CCMH) 164 , 172
Hemoglobina corpuscular media (HCM) 164

Hemoglobina H, enfermedad 173
Hemoglobina S (HbS) 169
Hemoglobinemia, hemólisis intravascular 165-166
Hemoglobinuria
hemólisis intravascular 165-166
marcha (ejercicio) 174
paroxística nocturna (HPN) 173
Hemólisis 267
enfermedad de Wilson 281
extravascular 165
intravascular 165-166
macroangiopática 174
microangiopática 174
Hemopericardio 42 , 154-155
Hemophilus influenzae, infecciones 72 , 171 , 211 , 229 , 454
Hemoptisis, diagnóstico diferencial con la epistaxis 43
Hemorragia 41-43
alteración de la pared del vaso sanguíneo 181
arterial 41
capilar 41
cardíaca 41
cavidades corporales 42
coagulación intravascular diseminada 184
crónica
deficiencia de hierro 177
intrapericárdica 154
definición 41-42
esofágica 238
oculta 238-239
hiperparatiroidismo 414
intestinal 257
intracerebral 453
intracraneal 451-452
intraventricular 460
masiva 164-165
pancreatitis 292-293
pericárdica 153
pulmonar 217
suprarrenal 383-384
trombocitopenia 181
tumor cerebral 469
úlceras pépticas 245
uterina disfuncional 345
vasculitis 217
venosa 41

Hemorroides 135 , 257
Hemosiderina 18
Hemosiderinuria, hemólisis intravascular 165-166
Hemosiderosis, pulmonar idiopática 217
Hemostasia
componentes 43
proteínas de la coagulación 44
relación con la trombosis 43
Hemotórax 42 , 222
Heparina 45
trombocitopenia 47
Hepatitis
alcohólica 280-281
autoinmunitaria 278
crónica 276
neonatal 282
vírica 271-273 , 276
aguda 272
aguda ictérica 276
apoptosis 15
crónica 276
síntomas clínicos 275
Hepatitis A 76 , 271 , 272-273
Hepatitis B 76 , 85 , 271 , 272 , 273-275 , 309
carcinogenicidad 89
sobreinfección por el virus de la hepatitis D 275
vacuna frente al virus 84
Hepatitis C 85 , 271 , 272 , 274-275 , 309
carcinogenicidad 89
hepatotoxicidad 274
Hepatitis D 275
Hepatitis E 272 , 275
Hepatitis G 275
Hepatocitos, displasia 76
Hepatocitos, lesión 263
Hepatomegalia, amiloidosis 216
Herencia mitocondrial 116
Herencia multifactorial 117
Herencia recesiva ligada al cromosoma X 115 , 115 *f* , 115 *t*
Herencia/rasgos autosómicos dominantes 105 , 106 , 107-108 , 108 *f*
Herencia/rasgos autosómicos recesivos 99 , 106 , 111
Heridas, contracción 37
Heridas, curación 35-37
retardada 37
Heridas, dehiscencia 37

Heridas penetrantes, sistema nervioso central 451 , 453-454
Hermafroditismo 105
Hernia/herniaciones
cerebral o cerebelosa 449 , 450 *f*
diafragmática congénita 238
escrotal 331
hiatal 237-238 , 237 *f* , 239
inguinoescrotal 330
obstrucción intestinal 248 , 248 *f*
Herpangina 228
Herpes genital 393
Herpes labial 227 , 393
Hidradenitis supurativa 395
Hidrocarburos policíclicos 88 , 89
Hidrocefalia
enfermedad de Pick 463
meningitis 456 , 459-460
tumor intracraneal, cerebral 470
Hidrocele 330-331
Hidronefrosis 322
Hidropesía fetal 173
Hidrotórax 222 , 223
21-Hidroxilasa, deficiencia 383
Hiedra venenosa 65 , 396
Hierro
absorción, transporte y almacenamiento 176-177
deficiencia 177 , 251 *t*
anemia 163 *f* , 167 , 183 , 245 , 253
exceso por talasemia 172
Hígado
cirrótico 282-283
congestión 41
enfermedades 267 *see also* Cirrosis
bacterianas 276-277 , 277 *f*
deficiencia de factores de la coagulación 182-183
helmínticas 278
infecciosas 271
inmunológicas 278
parasitarias 278
principales 263
Wilson 281
hepatitis 276
medición de la función secretora 264
tumores 283
benignos frecuentes 284

metastásicos 286
primarios 283 , 286
«Hinchados cianóticos», 207
Hiperaldosteronismo 271 *see also* Conn, síndrome
primario 382-383
secundario 382
Hiperbilirrubinemia 265
conjugada benigna aislada 267
mixta 267
no conjugada 267
Hipercalcemia
cálculos renales 322
carcinoma renal 324
hiperparatiroidismo 379 , 379 *f*
pancreatitis 292
síndrome paraneoplásico 96
Hipercolesterolemia 124
familiar 108 *t* , 111
Hipercortisolismo 368 *see also* Cushing,síndrome
Hiperemia 40-41
activa 40
pasiva 40
Hiperesplenismo 201
Hiperestrinismo 271
Hiperextensión, lesión, médula espinal 451
Hiperflexión, lesión, médula espinal 451
Hiperglucemia, diabetes mellitus 297-299
Hiperlipemia
aterosclerosis 123-124
cirrosis biliar primaria 279
pancreatitis 292
síndromes nefrítico y nefrótico 302 , 312 *t*
Hiperlipoproteinemias, clasificación 125
Hipernatremia, hiperaldosteronismo 383
Hiperparatiroidismo 378
alteraciones anatomopatológicas 379
causas más frecuentes 378
efecto sobre el hueso 413-414
hallazgos analíticos 415 *t*
secundario, insuficiencia renal crónica 380
signos y síntomas 379 , 379 *f*
terciario 380
Hiperpigmentación 407
Hiperplasia 15 , 15 *f*
combinación con hipertrofia 17

definición 17
endometrio 346-347 , 346 *f*
fisiológica 17
folicular 187
linfoide paracortical 187
nodular focal (HNF) 284
paratiroidea 378
patológica 17
prostática benigna (HPB) 17 , 335-337 , 336 *f* , 338
suprarrenal congénita 383
Hiperprolactinemia 368
Hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos 64-65 , 64 *f*
Hipertensión 128
carcinoma renal 324
complicaciones 128-129
aterosclerosis 123 , 125
disección aórtica 135
gota 432
hemorragia cerebral 453
varices esofágicas 240
definición 128
diabetes mellitus 299
hiperaldosteronismo 383
isquemia renal 128
maligna 321
nefropatía IgA 314-315
neumoconiosis pulmonar 215
portal 269-270
ascitis 40
esplenomegalia 201
primaria 128
secundaria 128
síndromes nefrítico y nefrótico 302 , 312 *t*
tumor intracraneal, cerebral 470
Hipertiroidismo 371
pruebas diagnósticas 372
Hipertrofia 15 , 15 *f*
cardíaca 16-17
combinación con hiperplasia 17
definición 16
pura 16
Hipoacusia, otitis media 230
Hipoalbuminemia 39 , 270 , 312 *t*
ascitis 40
Hipocalcemia, pancreatitis 293-294

Hipófisis 367
anterior, pérdida 369
localización 367
principales tipos de células 367
tumores 367-368 , 380
vinculación anatómica al cerebro 367
Hipoglucemia, síndrome paraneoplásico 96
Hipoparatirodismo 378 , 380
Hipopigmentación 408
Hipopituitarismo 369
Hipoplasia 99
Hipopotasemia, hiperaldosteronismo 383
Hipospadias, diagnóstico diferencial con el epispadias 330 , 330 *f*
Hipotensión
infarto 54
periférica 56
shock 56
Hipotiroidismo 372
Hashimoto, tiroiditis (autoinmunitaria) 372
lactancia y niñez 372
síndrome de Sheehan 370
Hipoxemia, bronquitis crónica 207
Hipoxia
causas 8
definición 7
drepanocitosis 169
lesión celular 7-8
vasculopatías 121
Hirschsprung, enfermedad 103 , 247
Hirsutismo 408
Histamina 26
broncoespasmo 209-210
Histiocitoma, fibroso maligno 447
Histiocitosis
células de Langerhans 401 , 407
sinusal 187
Histoplasmosis 30 , 383 , 396
Hodgkin, enfermedad (linfoma) 80 , 196
clasificación 188 , 196
definición 195
diagnóstico diferencial con el linfoma no Hodgkin 196 , 196 *t*
factores relativos a la edad 87
subtipos 195
Homocisteína, factor de riesgo para los defectos del tubo neural 100
Hormonas.

definición 365
paratiroidea 413
efectos sobre el hueso 411
enfermedades óseas metabólicas 415 *t*
producción excesiva 378
secreción 378
tipos principales 366
tróficas, deficiencia 16
Horner, síndrome, cáncer pulmonar 221
HPB (hiperplasia prostática benigna) 17 , 335-337 , 336 *f* , 338
Hueso
alteraciones en el hiperparatiroidismo 379 , 379 *f* , 380
amorfo 410
anatomía 409 , 409 *f* , 410
fracturas. *see* Fracturas
laminar 410
largo
fracturas, embolia grasa 52
tumores 420
tumores 418
clasificación 418
de células gigantes 424 , 424 *f*
diagnóstico 418-419
sitios de origen 419 , 419 *f*
Hueso, enfermedades
desarrollo 410
metabólicas 411
osteomielitis 417
aguda 417-418
crónica 418
Huntington, enfermedad 107 , 461 , 464-465

I

Ictericia 265
definición 265
formas 265-266 , 266 *f*
hemólisis intravascular 165-166
hereditaria 267
insuficiencia hepática 269
Íleo
meconial 112
paralítico 249
Imágenes de mielina 10
Impétigo 309 , 389 *f* , 394 , 395 *f*
ampollar 389 *f*
Imprimación genética 117
Incidencia, definición 83
Inclusiones celulares, infecciones víricas 457
Inclusiones citoplásmicas, enfermedades neurodegenerativas 448
Índices necroinflamatorios 264
Infarto 54-55
ateroma 123
causas 54
trombosis 50
tumores cerebrales 469
vasculopatías 121
diagnóstico diferencial de los infartos 54
«en territorios límite», 453
intestinal 127-128
relación con la gangrena 55
renal 321
resultados 55
rojo y blanco (pálido) 54
séptico 55
Infecciones
bacterianas.
cutáneas 393
diarrea 250 , 250 *t*
esofagitis 239
hepáticas 271 , 276-277 , 277 *f*
miositis 445
cabeza y cuello 225
causa de coagulación intravascular diseminada 53
fúngicas.
esofagitis 239
meningitis 454

profundas 396
vasculitis 129-131
sistema genital femenino 339
sistema genital masculino 329 , 331
sistema nervioso central 453-454
susceptibilidad relacionada con la diabetes mellitus 299
transmisión transplacentaria 355
trombosis 50
Infertilidad
criptorquidia 329
enfermedad inflamatoria pélvica 341
fibrosis quística 112
hiperprolactinemia 368
síndrome de Down 103
síndrome de Klinefelter 104
síndrome del ovárico poliquístico 350-351
Inflamación 19-37
aguda 32-33
acontecimientos tisulares 19-20
diagnóstico diferencial con la inflamación crónica 19
edema 20
evolución 28
cabeza y cuello 225
componentes principales 19
crónica 29-32
células mononucleares 29-30
diagnóstico diferencial con la inflamación aguda 19
inicio 29
diagnóstico diferencial con la lesión celular 19
fase de curación de la herida 36
fibrinosa 32
gangrenosa 33
granulomatosa 30
hepática 263-264
hepatitis 276
leucocitosis 31
mediadores 20 , 25-28 , 308
morfología 32
objetivo 19
oral 226
pancreática. *see* Pancreatitis
periodontal 225 , 226 *f*
serosa 32
seudomembranosa 33
signos y síntomas 31

supurativa 32
trombosis 50
velocidad de sedimentación eritrocitaria 31-32
Injertos (trasplantes) 65
rechazo 65-66
Inmovilidad, factor de riesgo para la trombosis 47
Inmunocomplejos
depósito
glomérulos 69 , 306-307 , 307 *f* , 310-311 , 315 , 316 *f* , 316 *t*
membrana basal dermoepidérmica 69
membrana basal glomerular 96
válvulas cardíacas 69
vasos sanguíneos 131 , 315
lupus eritematoso sistémico 69
Inmunodeficiencias 161 *see also* Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA); ; Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), infección
aislada de IgA 72
clasificación 71 , 72
combinada grave 72
definición 71
enfermedades 161
manifestaciones orales 229
primarias 71 , 72
secundarias 71
variable común 72
Inmunopatología **58-75**
Inositol trifosfato, activación leucocitaria 22
Insomnio, familiar mortal 460
Insuficiencia cardíaca
anterógrada 138
cardiopatía congénita 159-160
causas más frecuentes 137-138
congestiva, bronquitis crónica 207
definición 137
derecha 138
gasto elevado 138
izquierda 138
retrógrada 138
Insuficiencia hepática 268
aguda 268-269
crónica 268-269
Insuficiencia renal 303
aguda 302-303 , 303 *t*
anemia 179
crónica 303 , 380

pancreatitis hemorrágica 293
terminal 303
Insuficiencia suprarrenal 381
aguda 384
primaria 383
síndrome de Sheehan 370
Insuficiencia valvular 145
Insulinoma 80 , 296
Integrinas 21-22
diferencia con las selectinas 8-9
Interleucinas 27
Intestino 247
delgado, adenocarcinoma 261
grueso, cáncer. *see* Colon, cáncer
invaginación 248 , 248 *f*
isquemia 256-257
obstrucción 248
trastornos del desarrollo 247
tumores carcinoides 261-262
Involución, fallo 99
Isquemia
anemia drepanocítica 170
atrofia patológica 16
cardiopatía congénita 159-160
cerebral 127-128 , 452
difusa 453
cutánea crónica 41
intestinal 256-257
renal 128

J

JC, virus papova 457

K

Kaposi, sarcoma 74 , 80 , 84-85 , 135-136 , 393
Kartagener, síndrome 210
Kawasaki, enfermedad 132
Kayser-Fleischer, anillos 281
Kearns-Sayre, síndrome 116
Kennedy, John F., 383
Kernig, signo 455-456
Kimmelstiel-Wilson, enfermedad 317
Klinefelter, síndrome 98 , 102-104 , 106
Koebner, fenómeno 399
Kogoj, pústulas subcorneales 399
Krukenberg, tumores 355
Kuru 460

L

Laberintitis, aguda 231
Labio leporino/paladar hendido 98
Laceraciones, médula espinal y cerebro 451
Lactantes *see also* Neonatos
    incidencia del cáncer 86
    linfoma 86
Lactasa, deficiencia 249 , 253
Lactato-deshidrogenasa, marcador de lesión celular 11
Lactotropas 367-368
Ladillas 396
Lambert-Eaton, síndrome 96 , 221 , 446
Lamininas 35
Langerhans, células, histiocitosis 401 , 407
Langerhans, células gigantes 31
Langerhans, islotes, lesión celular irreversible 11
Laringe, carcinoma 232-233
Leber, neuropatía óptica hereditaria 116 , 444
Lectina, vía de unión, activación del sistema del complemento 26
Legg-Calvé-Perthes, enfermedad 417
Leiomioma 78 , 346 , 347 , 349-350 , 349 *f* , 350 *f*
    diagnóstico diferencial con el rabdomioma 80
    gástrico 245
Leiomiosarcoma 447
Leishmaniasis 278
Lentigo 403 , 404 *f*
    maligno 405
    solar/senil 403
Lepra 474
Leptomeningitis 454
Leptospirosis, malformación del sistema nervioso central 451
Lesión celular 7
    calcio 8-9 , 9 *f*
    cambios hidrópicos o vacuolares 8 , 8 *f*
    causas 7
        endógenas 7
        exógenas 7
    definición 7
    diagnóstico diferencial con la inflamación 19
    disminución del pH intracelular 9
    irreversible 10-11 , 11 *f* , 12
    radicales libres 12
    reversible 8 , 10
        diagnóstico diferencial con irreversible 7

reoxigenación 11
Lesión por reperfusión 11
Lesión tisular, regeneración y reparación 33-35
Leucemia 161 , 408 , 411
aguda 185
Burkitt 103
crónica 185
diagnóstico diferencial con
linfoma 187
reacciones leucémicas 186
esplenomegalia 201
lactantes y niños 86
linfoblástica 185
linfoblástica aguda/linfoma linfoblástico (LLA/LLB) 188-189 , 189 *t*
linfocítica 185
linfocítica crónica 188 , 190
linfoide 185
mieloblástica 185
mieloblástica aguda 197-199
mieloblástica crónica 103 , 186 , 198-199
neurofibromatosis 110
síndrome de Down 103
Leucocitos
activación 22-23
actividad bactericida 23 , 23 *f* , 24 , 27-28
defectos congénitos 24-25
adhesión a las bacterias 24
alteraciones 164
defectos de adhesión 24
formación de vacuolas fagocitarias 24
inflamación 20-22
transmigración a través de las paredes vasculares 21
tumores 187
Leucocitosis 186
inflamación 31
pancreatitis 293-294
Leucoencefalopatía 459
Leucopenia 161 , 185
Leucoplasia 231
vulvar 341
Leucotrienos, broncoespasmo 209-210
Levocardia 210
Lewy, cuerpos 448
Leydig, células, tumores 334-335
Li-Fraumeni, síndrome 85 , 92 , 468

Linfadenitis
aguda 186
crónica inespecífica 187
Linfangitis carcinomatosa 222
Linfedema 39
Linfocitos 448
citolíticos naturales 58 , 94
Th2, reacciones de hipersensibilidad de tipo 1 60
tumores 411
Linfoma 80 , 103 , 161 , 187 , 411
adolescentes y niños 188
Burkitt 80 , 85 , 188 , 191-192
clasificación 187 , 188
cutáneo 401
diagnóstico diferencial con la leucemia 187
esplenomegalia 201
folicular 188 , 190-191
gástrico 245 , 247
gastrointestinal 262
infección por el VIH 74
lactantes y niños 86
leucemia linfocítica crónica/linfoma 92 , 190
linfoblástico 188-189 , 189 *t*
linfocítico de linfocitos pequeños 188 , 190
linfocitos B 15 , 188 , 373
linfocitos grandes difusos 188 , 191
linfocitos T 188
periférico no especificado 194-195
linfoplasmocitario 194
metastásico 335
nasofaríngeo 233
personas infectadas por el HTLV-1, 195
técnicas de diagnóstico 188
tumor de células azules y pequeñas 424
tumor maligno 188
Linfopenia 161 , 185
Linitis plástica 246 *f*
Lipasa, concentraciones, pancreatitis 293
Lípidos, acumulación celular 18
Lípidos, peroxidación 12
Lipofuscina 18
Lipoma 78 , 389 *f*
Lipooxigenasa, inhibidores 27
Lipooxigenasa, vía 26
Lipoproteínas 124-125

«buenas» y «malas», 125
de densidad alta (HDL) 124-125
de densidad baja (LDL) 124-125
de densidad muy baja (VLDL) 124
Liposarcoma 411 , 447
Liquen escleroso 341
Liquen plano 229 , 389 *f* , 398
Líquido amniótico, embolia 50 , 53
Líquido cefalorraquídeo
cambios en los pacientes con tumores cerebrales 469-470
meningitis 455-456 , 456 *t*
Lisch, nódulos 110
Listeriosis, malformación del sistema nervioso central 451
«Locura megaloblástica», 465
Los 100 secretos principales **1-6**
Lou Gehrig, enfermedad (esclerosis lateral amiotrófica) 465 , 465 *f*
Lunares *see* Nevos
Lupus, nefritis 316 , 316 *f* , 316 *t*
Lupus, prueba de la banda 399
Lupus eritematoso discoide 70 , 398
Lupus eritematoso sistémico 65 , 311 , 396
biopsia renal 316
criterios y pruebas diagnósticos 68-69
endocarditis de Libman-Sacks 68 , 69 , 149
enfermedad cardíaca 69
forma membranosa 312
hallazgos microscópicos 69
inducido por fármacos 70
lesiones cutáneas 398 , 399 , 399 *f*
nefritis 306
predisposición genética 69
síndrome nefrótico 307 , 312-313
trastornos renales 69 , 315-316 , 316 *f* , 316 *t*
trombosis 47
vasculitis 131
Lupus neonatal, síndrome 69
Lyme, enfermedad 430 , 454 , 474
Lynch, síndrome 92 , 347

M

Macrófagos 58
curación de las heridas 36
funciones de respuesta inmunitaria 59 , 94
funciones principales 30-31
inflamación crónica 29-30
Macroglobulinemia, Waldenstrom 194
Máculas 387 , 389 *f*
diagnóstico diferencial con las pápulas 387
Malabsorción, síndromes 238 , 248 , 251 , 251 *t*
insuficiencia pancreática 294-295
Malacoplaquia 326
Malaria 267 , 278
Malformaciones arteriovenosas 453
Malformaciones congénitas 7 , 98.
alteraciones cromosómicas 101
causas principales 98
definición 98
errores de la morfogénesis 99
sistema nervioso central 451
talidomida 100
Mallory-Weiss, síndrome 240
Malnutrición
alcoholismo 467
atrofia patológica 16
Mama, cáncer 84 , 359 , 360
carcinoma ductal in situ (intraductal) 361
carcinoma lobulillar in situ 361
clasificación 362
coloide o mucinoso 363
ductal infiltrante 362
escirro 362
factores de riesgo 360
factores pronósticos 363
factores raciales 86
genes supresores tumorales 91
hombres 364
lobulillar infiltrante 363
localización 360 , 361 *f*
medular 363
metastásico 363 , 424 , 473
mortalidad 84
«piel de naranja», 362
recidiva 364

Mama, trastornos 359 *see also* Mama, cáncer
cambios fibroquísticos 359
enfermedad proliferativa sin atipia 359
enfermedades principales 342
lesiones ocupantes de espacio 359 , 359 *f*
Paget, enfermedad 362
tumores benignos 360
Mamografía 359
Manchas «café con leche», 110, 389 *f*
«Manchas cutáneas pardas», 404
Mano, tumores óseos 420
Marcadores tumorales 94-95 , 95 *t*
Marchiafava-Bignami, enfermedad 467
Marfan, síndrome 109 , 109 *t* , 135
Mastectomía, diferencia con la tumorectomía 364
Mastitis 359
Mastocitos 60 , 61
desgranulación 60
reacciones de hipersensibilidad de tipo 1 60
Meckel, divertículo 247
Medicamentos.
complicaciones pulmonares 218
nefrotoxicidad 318-319
Médula espinal
degeneración por deficiencia de vitamina B_{12}, 466, 466 *f*
lesiones 451
tumores 82 , 469
Médula ósea
anemia drepanocítica 170
anemia megaloblástica 175
anemia perniciosa 176
biopsia
linfoma no Hodgkin 188
punción sin muestra 178
deficiencia de hierro 177
hiperplasia eritroide 166 , 168
mielofibrosis 200-201
partículas, embolia 50 , 52
púrpura trombocitopénica idiopática 182
trombocitosis esencial 200
Médula suprarrenal, funciones 384-385
Meduloblastoma 86 , 470 , 472
Megacolon, tóxico 256
Meigs, síndrome 354-355
Melanocitos, tumores 401

Melanoma, maligno 402-406
clasificación 405-407 , 406 *f*
diagnóstico 406
metastásico 473
vulvar 342
Melena 43 , 235 , 245
Membrana basal glomerular, lesión inmunológica 306-307 , 307 *f* , 308
Ménière, enfermedad 230
Meningioma 79-80 , 86 , 468 , 470 , 472
Meningiomielocele 450
Meningitis 454
bacteriana 454-455 , 456 *t*
complicaciones 456
criptocócica 459-460
crónica 454-455
otitis media 230
pacientes con anemia drepanocítica 171
tuberculosa 454 , 456 *t*
vírica (aséptica) 455 , 456 *t*
Meningocele 100 , 450
Meningoencefalitis 454 , 458 *f*
Menorragia, diagnóstico diferencial con la metrorragia 43
Merkel, células, carcinoma 401 , 407
Mesotelioma 223-224
Metabolismo, errores congénitos, miopatía 444
Metáfisis, huesos largos, tumores 420
Metahemalbuminemia, hemólisis intravascular 165-166
Metaplasia 15 , 15 *f* , 17
reversible 17
Metástasis 77 , 94 , 389 *f*
cardíacas 155
diagnóstico diferencial con los tumoresinfiltrantes 81
hematógenas 82
hepáticas 286
linfáticas 82
mecanismos/procesos 80 , 82 , 94
óseas 424
Metrorragia, diagnóstico diferencial con lamenorragia 43
Miastenia grave 446 , 446 *f*
asociada a timoma 96
Micetoma 396
Micosis fungoides 195 , 389 *f* , 407
Microalbuminuria 317
Microaneurisma, hipertensión 452
Microangiopatías 163 *f* , 180

trombóticas 182
Microsporum, infecciones 395
Microtia 100
Mielinólisis, protuberancial central 467
Mielofibrosis 200-201
idiopática crónica 198
Mielomatosis 161 , 185 , 188 , 192-193 , 193 *f* , 194 , 320 , 411 , 424 , 475
factores raciales 86
Mielomeningocele 100
Mielopatía, alcohólica 467
Mieloperoxidasa, deficiencia 112 *t*
Mikulicz, síndrome 216 , 229
Miocardio
enfermedades 150
infarto
complicaciones 142-143
definición 140-141
diagnóstico 141
distribución anatómica 141
factor de riesgo para la trombosis 48
hallazgos patológicos 141
resultado 141-142
síntomas 141
transmural 140 , 143
lesión celular irreversible 11
necrosis por angina inestable 140
rotura por infarto miocárdico 142-143
Miocardiopatía
clasificación 151
diagnóstico diferencial con la miocarditis 150
dilatada 152 , 152 *f*
distrofia muscular de Duchenne 441
formas clinicopatológicas 152
hipertrófica 152 , 152 *f* , 153
restrictiva 152 , 152 *f* , 153
Miocarditis 150-151
características anatomopatológicas 151
diagnóstico 151
diagnóstico diferencial con la miocardiopatía 150
Fiedler 151
granulomatosa 153
lupus eritematoso sistémico 69
reumática 145
Miocitos, cardíacos, hipertróficos 16-17
Miofibroblastos 36

Miopatías
alcohólica 467
alteración de canales iónicos (canalopatías) 443
congénitas 438 , 443-444
errores congénitos del metabolismo 444
inflamatorias 71 , 444
mitocondriales 444
primarias 436 , 436 *t*
Miositis
cuerpos de inclusión 71
formas 445
Mitocondrias 116
apoptosis 14
cambios irreversibles 10 , 10 *f*
Mixedema 372
Mixoma, cardíaco 155
Mola hidatidiforme 356-357 , 356 *f*
Moléculas de adhesión
activación de leucocitos 22
componentes plaquetarios 44
Molusco contagioso 388 *f*
Mononeuritis múltiple 437 , 474
Mononeuropatía 437 , 474
Monosomía 102
Morfogénesis, errores 98-99
Mortalidad, cáncer 83-84
Mosaicismo, genético 105
Mucopolisacaridosis 114
Muerte celular *see also* Necrosis
cambios nucleares 10-11 , 11 *f*
programada. *see* Apoptosis
Muerte súbita por causas cardíacas 142-143
Mujeres con cromosomas X múltiples 105
Munro, microabscesos 399
Músculo, distrofias 115 , 438
autosómicas 442
Becker 439 *t* , 442
cinturas 439 *f* , 439 *t* , 443
definición 438
Duchenne 115 , 439 , 439 *f* , 439 *t* , 440 , 440 *f* , 441 , 441 *f* , 442
diagnóstico diferencial con la distrofia muscular de Becker 442
estado de portador del gen 442
facioescapulohumeral 439 *f* , 439 *t* , 443
miotónica 439 *t*
oculofaríngea 439 *t* , 443

Músculo, enfermedades 434-435 *see also* Músculo, distrofias; Miopatía(s)
atrofia muscular neurógena 436 , 436 *t* , 437-438 , 438 *f*
clasificación 435
enfermedades de la unión neuromuscular 446
hallazgos en la biopsia muscular 435
neurógenas 435 , 436 *t*
signos y síntomas 435
tumores 447
Músculo, fascículos 434
Músculo, fibras 434
clasificación 434
diferenciación 434
Músculo esquelético **434-447** *see also* Músculo, enfermedades
anatomía 434
hipertrófico 16
Músculos papilares, rotura por infarto miocárdico 142-143
Mutaciones 90 , 92 , 107
Mycobacterium leprae, infecciones 396
Mycobacterium tuberculosis, infecciones 30 , 65 , 213 , 214 , 396 , 417
Mycoplasma pneumoniae, infecciones 212

N

Nasofaringe, cáncer 85
Necrosis
caseosa 12-13
coagulación 12-13
definición 12
diagnóstico diferencial con la apoptosis 14
difusa de la corteza renal 321
fibrinoide 12-13
formas más frecuentes 12
formas principales 12
grasa 12-13 , 292-293
hepática 263
laminar 453
licuefacción 12-13
pancreática 292-293
papilar 317-320
quística de la media 135
resultado 13-14
signos histológicos 12
tubular aguda tóxica 318
postoperatoria 318
Nefritis
anticuerpos frente a la membrana basal glomerular 306 , 311
inmunocomplejos circulantes 307
lupus 316 , 316 *f* , 316 *t*
tubulointersticial aguda 318-320
Nefroblastoma. *see* Wilms, tumor
Nefropatías
cadenas ligeras 320
con cambios mínimos 312-313
IgA (enfermedad Berger) 311-312 , 314-315 , 314 *f*
infección por el virus de la inmunodeficiencia humana 314
membranosa 65 , 307 , 313
Nefrosclerosis, benigna 321
Negri, cuerpos 457
Neisseria gonorrhoeae, infecciones 331
Neisseria meningitidis, infecciones 454
Neonatos
hepatitis 282
síndrome lúpico 69
Neoplasias **76-97** *see also* Cáncer; Tumores
cervical intraepitelial (CIN) 76 , 343-344
clasificación clínica 77

definición 76
intraepitelial vulvar 341-342
leucocitos 187
Nervios periféricos 473
depósito de amiloide 475
respuesta a la lesión 473-474
tumores 476
Neumoconiosis 203 , 215-216
Neumonía 211
aguda 212
atípica 212
bacteriana 211-212
cáncer pulmonar 220
crónica 212
intersticial 217
lobular 211-212
lobulillar (bronconeumonía) 211-212
necrosante 210
Neumonitis
hipersensibilidad 217
radiación 218
Neumotórax 203 , 223
Neuroblastoma 86 , 385 , 424
suprarrenal 385
Neurofibroma 472 , 476
Neurofibromatosis
tipo 1 85 , 108 *t* , 110 , 468
tipo 2 468
Neurofibrosarcoma 476
Neuronas
inclusiones 448
motoras, lesión celular irreversible 11
muerte focal por isquemia 453
reacciones patológicas 448
Neuronofagia 448-449
Neuropatías
alcohólica 467
diabética 475
inflamatoria desmielinizante *see* Guillain-Barré, síndrome
óptica hereditaria de Leber 116 , 444
periféricas 437 , 474
tóxicas 475
Neutrófilos
actividad bactericida 24
inflamación 21 , 22 *f*

Neutropenia 185-186
Nevos
atípico/displásico 405-406
azul 404
compuesto 404 , 404 *f*
de la unión 389 *f* , 404 , 404 *f*
displásico 404
intradérmico 387 , 404 , 404 *f*
melanocítico (lunares) 76 , 403-404
Nicotinamida adenina dinucleótido oxidasa
actividad bactericida 24
deficiencia 24
Niños *see also* Lactantes; ; Neonatos
exantemas 391
glomerulonefritis postestreptocócica 310
incidencia del cáncer 86
invaginación intestinal 248
linfoma 86 , 188
linfoma no Hodgkin 188
meduloblastoma 470
polineuropatía crónica 475-476
síndrome nefrótico 312-313
síndrome urémico hemolítico 321
tumor de Wilms 80 , 86 , 322-325
tumores del seno endodérmico 334
Níquel, carcinogenicidad 88
Nocardia, infecciones 396
Nódulos 387 , 389 *f*
cutáneos 391
diagnóstico diferencial con
pápulas 387
placas 390
Lisch 110
reumatoides 389 *f* , 428
Norepinefrina 384
Norwalk, virus, diarrea 250 , 250 *t*
Núcleo, inclusiones, infecciones víricas 457

O

Obesidad
    factor de riesgo para la diabetes mellitustipo 2 299
    factor de riesgo para la gota 432
Obstrucción biliar
    extrahepática 268
    intrahepática 268
    lactantes y niños 268
Obstrucción urinaria 322 , 336
Ocronosis (alcaptonuria) 113
Odinofagia, enfermedades esofágicas 236
Oído, tumores 233
Ojos, trastornos, enfermedad de Wilson 281
Oligodendroglioma 471
Oliguria 56 , 302-303 , 312 *t* , 318
Oncogenes 87 , 90 , 90 *t*
Oncología *see also* Cáncer
    definición 76
Onicofitosis 395
Opsoninas 24
Organización Mundial de la Salud (OMS), sistema de clasificación, linfoma 187
Orina, volumen, alteraciones 303
Orofaringe, enfermedades infecciosas 227 *t*
Orquitis 331
Osgood-Schlatter, enfermedad 417
Osteítis deformante 415
Osteítis fibrosa quística 414
Osteoblastos 409
Osteocitos 409
Osteoclastos 409-410 , 413
Osteocondroma (exostosis) 420
Osteodistrofia, renal 414 , 415 *t*
Osteofitos 426
Osteogénesis imperfecta («enfermedad del hueso quebradizo») 109 *t* , 110 , 135 , 411
Osteoma 78 , 259 , 420
Osteomalacia 411 , 413 , 414 , 415 *t*
Osteomielitis 417
    aguda 417-418
    crónica 418
Osteonas 409
Osteonecrosis 417
Osteopenia 411-412
Osteopetrosis 411

Osteoporosis 411-413 , 415 *t*
alteraciones bioquímicas 413
biopsia ósea 413
diagnóstico 413
factores de riesgo 412
hipertiroidismo 371
osteodistrofia renal 414
periarticular 427
primaria 412
secundaria 413
Osteosarcoma 86 , 411 , 419-422 , 421 *f* , 424
Otitis media 230
Otosclerosis 230
Ovario
cáncer/tumores 259 , 351-352 , 351 *t* , 352 *f*
células germinales 352 , 352 *f* , 354
diseminación peritoneal 82
epiteliales 353
marcadores serológicos 355
metastásicos 355
tumores del estroma y los cordones sexuales, ováricos 354
tumores serosos 353
quistes 350 , 351 *f*
trastornos 350
Ovillos de degeneración neurofibrilar 103 , 463
Ovulación, fracaso 345
Óxido nítrico 27-28
Oxígeno, radicales
formación 12
neutralización 12

P

Paget, enfermedad
- extramamaria 342
- mamaria 362
- ósea (osteítis deformante) 415

Páncreas **290-300**
- aberrante 290
- anular 290
- cáncer/tumores 295
  - características anatomopatológicas 295
  - características clínicas 296
  - pronóstico 296
  - pruebas diagnósticas 296
  - tumores endocrinos 296
- dividido 290
- enzimas 290 , 293
- inflamación. *see* Pancreatitis
- penetración de una úlcera péptica 245 , 245 *f*
- trastornos del desarrollo 290

Pancreatitis 291
- aguda 291-292
  - causas 292
  - hemorrágica 291-292
- crónica 294-295
- familiar 292
- fibrosis quística 112
- hemorrágica 292-293
- idiopática 292

Panencefalitis, esclerosante subaguda 457
Panhipopituitarismo 367
Papanicolaou, frotis 84 , 343
Papiloma 78 , 79 *f*
- escamoso 233
- intraductal 341

Pápulas 387 , 389 *f* , 390 , 396
- diagnóstico diferencial con
  - máculas 387
  - nódulos 387
  - placas 390

Parafimosis 330
Parálisis por la picadura de garrapatas 446
Parámetros hematológicos 164
Paraqueratosis 231
Parásitos, destrucción mediada por eosinófilos 31

Parásitos, enfermedades/infecciones
hepáticos 271 , 278
miositis 445
Paratiroidectomía, accidental 378 , 380
Parches, cutáneos 387 , 389 *f*
Parkinson, enfermedad, idiopática 464
Parkinsonismo (síndrome de Parkinson) 461 , 464
Parotiditis 229
Patología celular **7-18** *see also* Lesión celular
Pecas (efélides) 387 , 389 *f* , 403 , 404 *f*
Pediculosis 396
Pelagra 465
Pene
cáncer/tumores 335
úlceras 331
Penetrancia, genética 108
Pénfigo vulgar 63 , 229 , 389 *f* , 397 , 397 *f*
diagnóstico diferencial con el penfigoide ampolloso 398
Penfigoide ampolloso 229 , 389 *f* , 397 , 397 *f*
diagnóstico diferencial
epidermólisis ampollosa 398
pénfigo vulgar 398
Péptidos 366
diferencias con las aminas 366
Pericardio, infiltración metastásica 155
Pericardio, tumores 154 , 157
Pericarditis 153
aguda 153-154
cáncer pulmonar 221
clasificación 153
constrictiva 145 , 154
crónica 153-154
fibrinosa 145
infarto miocárdico 142-143
lupus eritematoso sistémico 69
reumática 145
Periodontitis 225 , 226 *f*
Peritonitis 245 , 245f , 249
Personas de edad avanzada *see* Ancianos
Petequias 42
Peutz-Jeghers, síndrome 257t , 258
Peyronie, enfermedad 331
pH, citoplásmico, lesión celular 9
Philadelphia, cromosoma 90
Pick, células 463

Pick, cuerpos 463
Pick, enfermedad 461 , 463
Picnosis 10
Pie, tumores óseos 420
Pie de atleta 395
Piel **387-408**
cáncer/tumores 86 , 89 , 401 *see also* Melanoma, maligno
clasificación 401
factores raciales 86
tejido conjuntivo 407
capas 387
«de naranja», 362
hiperpigmentación 407
hipopigmentación 408
lesiones 387
clasificación 387
manifestación de enfermedades internas 407
pigmentadas 403-404
primarias 387 , 389 *f*
secundarias 387 , 390 *f*
Piel, enfermedades
clasificación 391
características microscópicas 392
distribución 392
duración 391-392
etiología 391
esclerodermia 70
idiopáticas 399
infecciosas 393
inmunológicas 396
Pielonefritis 318-319
aguda 319
crónica 320
diabetes mellitus 317
Pierna, congestión pasiva crónica 41
Piodermia gangrenosa 408
Piógenos 28
Piojos 396
Piometra 32
Pionefros 319
Pionefrosis 32
Piosálpinx 32
Pirosis *see also* Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)
enfermedades esofágicas 236
Pitiriasis rosada 400

Piuria 303
Placas 387 , 390
cutáneas 387 , 389 *f*
de crecimiento epifisarias 409 *f*
dentales 225 , 226 *f*
diagnóstico diferencial con
nódulos 390
pápulas 390
seniles, enfermedad de Alzheimer 463
Placenta adherente 358 , 358 *f*
Placenta penetrante 358 , 358 *f*
Placenta perforante 358 , 358 *f*
Plaquetas
activación 44
agregación, inhibición endotelio 44
componentes esenciales 44
trastornos 161 , 179
Plasma, presión oncótica reducida 20
Plasmina 45
Pleiotropismo 34 , 106
Pleura, derrame 220 , 222
Pleura, enfermedades 222-224
Pleura, placas 216
Pleura, tumores 223
Pleuritis 212 , 222
Plummer-Vinson, síndrome 229 , 237 , 375
Podagra 431
Poiquilocitos 163 *t*
Poiquilocitosis 163 *t*
Poliarteritis, microscópica 132-133
Poliarteritis nudosa 47 , 65 , 131-132 , 474
diagnóstico diferencial con la poliarteritis microscópica 132-133
microscópica 311
Policitemia 96 , 161
absoluta 179
primaria y secundaria 179
relativa 179
rubra vera 411
vera 167 , 179 , 198-200
Polimiositis 71 , 444 , 445 , 445 *f*
diagnóstico diferencial con la dermatomiositis 71
Polimorfismos 106
alélicos 106
Polineuropatías 437 , 474
crónica

axonal 475
infantiles 475-476
hereditaria familiar por amiloide 475
SIDA/infección por VIH 475
Poliomielitis 458
Polipéptido intestinal vasoactivo, diarrea 250
Polipéptido intestinal vasoactivo, tumores intestinales secretores (VIPomas) 297
Poliploidía 102
Pólipos 79 *f*
adenomatoso 260
colónico 238-239
definición 78
endometrial 347
intestinal 257
hemorragia 257
hiperplásico 257-258 , 257 *t*
juvenil (retención) 257 *t* , 258
neoplásico y no neoplásico 257 , 257 *t* , 258 *f*
nasal 233
pedunculado 79 *f*
Poliposis adenomatosa familiar (PAF) colónica 85 , 108 *t* , 259
Poliuria 303 , 383
Pott, enfermedad 418
Pott, Percival 88
Potter, complejo 100
Prader-Willi, síndrome 117
Preeclampsia 357
Presenilina, enfermedad de Alzheimer 462
Prevalencia, definición 83
Priones 460
enfermedades 460
Prolactinoma 368
Prostaglandinas
broncoespasmo 209-210
lesión glomerular mediada poranticuerpos 308
mediadores del dolor 28
Próstata, cáncer 84 , 331 , 337-338
ancianos 86
clasificación de Gleason 337
diagnóstico 337
factores raciales 86
metastásico 335 , 424
mortalidad 84
oculto 337
pronóstico 338

tratamiento 338
Próstata, hiperplasia nodular/benigna 17 , 335-337 , 336 *f* , 338
Prostatectomía 338
Proteasas, lesión celular 7
Proteína(s)
C 45
de adherencia 35
deficiencia 39 , 251 *t*
desnaturalización por radicales libres 12
estructurales 109
relacionada con la hormona paratiroidea 378
S 45
síntesis, activación de leucocitos 22
Proteinuria 308 , 312 *t*
nefropatía IgA 314-315
síndrome nefrítico 302
síndrome nefrótico 302
Proteoglucanos 35
Proteus, infecciones 325
Protooncogenes 90 , 90 *t*
Pruebas de la función hepática (PFH) 264
Prurito, enfermedades internas 408
Pseudomonas aeruginosa, infecciones 211
Psoriasis 389 *f*
características anatomopatológicas 399 , 400 *f*
pustulosa 389 *f*
vulgar 399
Pulmón
cáncer 84 , 86 , 218
células grandes 218
células pequeñas 218
complicaciones 220
cuadro clínico 219
diagnóstico 219
diferencias entre los sexos 84
metastásico 219 , 220 *f* , 222 , 424 , 473
mortalidad 84 , 219
pronóstico 221
respuesta a la quimioterapia 219
síndromes paraneoplásicos 221
tratamiento 221
congestión 41 , 204 , 267
neumonía 212
mecanismos de defensa del huésped 211
síndromes hemorrágicos 217

trasplante, complicaciones 218
Pulpitis, aguda 225
Púrpura 42
microangiopática 180
trombopénica idiopática 181-182
trombopénica trombótica 182
diagnóstico diferencial con el síndrome hemolítico-urémico 182
vascular 179-180
Pus 32
bronquitis crónica 208
meningitis bacteriana 454
pericardio 153
pulmonar *see* Empiema
Pústulas 387 , 389 *f* , 391
subcorneales, de Kogoj 399

Q

Q, fiebre 212
Queloides 37
Queratina, perlas 402 *f* , 403
Queratinocitos, tumores 401
Queratosis 231
    actínica 401-403
    seborreica 401 , 401 *f* , 402
Queyrat, eritroplasia 335
Quiasma óptico, compresión 367
Quilomicrones 124
Quilotórax 222
Quimiocinas 27
Quimiotácticos 23
Quimiotaxis 23 , 26 , 28
Quiste 389 *f*
    córneo 401
    dermoide 354
    diagnóstico diferencial con la ampolla 391
    epidermoide 389 *f*
    epididimario 331
    inclusión epidérmica 259
    lesión cutánea primaria 387
    ovárico 350 , 351 *f*
    piloso 389 *f*
    radicular 225
    subcondral 426

R

Rabdomioma 78 , 155
diagnóstico diferencial con el leiomioma 80
Rabdomiosarcoma 86 , 424 , 447
Rabia 457 , 459
Radiación, exposición
carcinogenicidad 89
cáncer pulmonar 218
cáncer tiroideo 375-376
osteosarcoma 421
tumores cerebrales 468
complicaciones pulmonares 218
Radiación ultravioleta, carcinogenicidad 89 , 402-403
Radicales libres 11-12 , 27-28
Radiografías *see also* Radiación, exposición
carcinogenicidad 89
Radón, exposición, cáncer pulmonar 218
Raquisquisis 450
Rasgo drepanocítico 169
Rasgos ligados al sexo 106
Rasgos poligénicos 106
Raynaud, enfermedad 133
Raynaud, fenómeno 68 , 71 , 133
Reacciones alérgicas 61 , 62 *f*
eosinófilos 31
Reacciones de hipersensibilidad 60 , 396-397
tipo I (anafilácticas) 60-62 , 61 *f*
tipo II (citolíticas) 62-63 , 63 *f*
tipo III (mediadas por inmunocomplejos) 64-65 , 64 *f*
tipo IV (mediadas por células) 65 , 66 *f*
tipo V 65
Reacciones leucemoides 186
Receptores, efecto de los factores de crecimiento 35
Reed-Sternberg, células 195-196
Reflujo vesicoureteral 319
Regeneración
celular, por necrosis 13
hepática 263-264
neuronal 437
Reid, índice 208
Reiter, síndrome 430
Reparación celular, consecuencia de lanecrosis 14
Resección transuretral (RTU) 338
Respiración, aerobia, pérdida 9

Reticulocitos, recuento 164 , 172
Reticulocitosis, reactivos 165
Retinoblastoma 86 , 91
esporádico, diferencias con la forma familiar 91
Retinopatía, diabetes mellitus 299
Retraso mental
fenilcetonuria 113
síndrome alcohólico-fetal 100-101
síndrome de Down 103
Rickettsias, infecciones 129-131
Rinitis 229
alérgica 61
Riñón *see also* Riñón, enfermedades y trastornos
cálculos 318 , 322
calcio 322
cáncer/tumores 301 *see also* Carcinoma renal
metastásico 424 , 473
lupus eritematoso sistémico 315
pelvis
carcinoma de células transicionales 322-323
carcinoma urotelial 325
síndromes 301
Riñón, enfermedades y trastornos **301-328**
amiloidosis 317
desarrollo 301 , 304
diabetes mellitus 317
glomerulares 301 , 305
primarias, diagnóstico diferencial con las secundarias 305
hiperparatiroidismo 379 , 379 *f*
inmunológicas 306-307 , 307 *f*
principales 301
tubulares e intersticiales 301
vasculares y circulatorias 301
Rotavirus, diarrea 250 , 250 *t*
Rubéola 101 , 451

S

Salmonella, infecciones 250 , 250 *t* , 417
Sangre, células, tumores 411
Sangre, elemento portador de agentes infecciosos 355 , 453-454
Sangre, pérdida *see also* Trastornoshemorrágicos; ; Trastornos hematopoyéticos; ; Hemorragia
masiva 164-165
Sangre, transfusiones, reacciones 267
Sangre, transfusiones, transmisión de virus de la hepatitis 273 , 274
Sarampión 457
Sarcoidosis 65 , 215 , 216 , 217 , 396
insuficiencia suprarrenal 383
miocarditis granulomatosa 153
Sarcoma
diagnóstico diferencial con el carcinoma 78 , 78 *f*
Ewing 80 , 86 , 419 , 423 , 423 *f* , 424
Kaposi 74 , 80 , 84-85 , 135-136 , 393
osteogénico 415
sinovial 447
Schatzki, anillos 237
Schiller-Duval, cuerpos 334
Schönlein-Henoch, púrpura 181 , 311 , 315
Schwannoma 468 , 470 , 472 , 476
Scrapie 460
Selectinas 21-22
diferencia con las integrinas 22
Semilunas, riñón 305-306
Seminoma 79 , 80 , 332-333 , 333 *f* , 334
Septicemia, anemia drepanocítica 171
Septicemia, bacteriana 129-131 , 241
Sertoli, células, tumores 334
Sertoli-Leydig, células, tumores (androblastoma) 355 , 408
Seudoaneurismas 133-134
Seudogota 432
Seudohermafroditismo 105
Seudohipertrofia 440 , 441 *f*
Seudomembranas 33 , 254
Seudomixoma peritoneal 353
Seudópodos 23
Seudopólipos 255
Seudoquistes, pancreáticos 293
Sézary, síndrome 195
Sheehan, síndrome 370
Shock 55-57

cardiógeno 55 , 142-143
clasificación clínica 56
coagulación intravascular diseminada 53
compensado 56
definición 55
descompensado 56
hallazgos anatomopatológicos 56
hipovolémico 55 , 165
irreversible 56-57
pancreatitis hemorrágica 293
reversible 56
Shy-Drager, síndrome 464
Sialadenitis 229
Sialorrea 229
Siderosis 215
Sífilis
chancros 331
congénita 101
demencia 461
malformaciones del sistema nerviosocentral 451
terciaria 454-455 , 455 *f*
vasculitis 129-131
Silicosis 203 , 215 , 216
Sindactilia 410
Síndrome adrenogenital 380 , 383
Síndrome alcohólico-fetal (SAF) 98 , 100-101 , 451 , 467
Síndrome de dificultad respiratoria aguda/del adulto (SDRA) 203-205
pancreatitis hemorrágica 293
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) 69 , 85 , 262 *see also* Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), infección
definición 73
diagnóstico 73
enfermedades asociadas
demencia 74 , 461
infecciones oportunistas 74
manifestaciones orales 228-229
meningitis 454
polineuropatía 475
sarcoma de Kaposi 135-136
síndrome nefrótico 313
patogenia 73
Síndrome de la silla turca vacía 370
Síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética 370
Síndrome de von Hippel-Lindau 85 , 468
Síndrome del cromosoma X frágil 107 , 116-117

Síndrome del nevo atípico-melanoma familiar 404
«Síndrome del niño flácido», 444
Síndrome del ovario poliquístico (síndromede Stein-Leventhal) 350 , 408
Síndrome glomerular 305
Síndrome hemolítico-urémico 182
diagnóstico diferencial con la púrpura trombopénica trombótica 182
infantil 321
Síndrome hepatorrenal 271
Síndrome hiper-IgM, ligado al cromosoma X 72
Síndrome nefrítico
agudo 302
comparación con síndrome nefrótico 312 *f* , 312 *t*
Síndrome nefrótico 96 , 302
comparación con síndrome nefrítico 312 *f* , 312 *t*
niños 312
secundario 313
Síndromes mielodisplásicos 197 , 198
crónicos 198-199
Síndromes paraneoplásicos 95-96
cáncer pulmonar 221
carcinoma renal 324
dermatológico 96
endocrino 96
hematológico 96
neuromuscular 96
renal 96
Síndromes vasculíticos 130 *f*
Síndromes/neoplasia endocrina múltiple (NEM) 297 , 385-386
Síndromes/tumores carcinoides 257 *t*
bronquiales 221-222
diarrea 250
efectos cardíacos 148
gástricos 245
gastrointestinales 261-262
Sinovitis, villonodular pigmentada 431
Sinusitis 210 , 229-230
Sistema cardiovascular, enfermedades **137-160** *see also* Vasos, enfermedades/trastornos
cardiopatía isquémica 139
cardiopatías congénitas 156
enfermedades miocárdicas 150
pericarditis 153
principales 137
síndrome de Marfan 109
tumores cardíacos 155

valvulopatías 137-138 , 144
Sistema endocrino **365-386**
glándula tiroides 370
glándulas paratiroides 377
glándulas suprarrenales 380
hipófisis 367
órganos 365
Sistema gastrointestinal **235-262**
desarrollo anómalo 235
enfermedades principales 235
estructura básica 235
trastornos en la anemia perniciosa 176
trastornos relacionados con las reacciones de hipersensibilidad de tipo 1 61
tumores malignos 86
Sistema hematopoyético **161-202**
Sistema hepatobiliar **263-289** *see also* Hígado
enfermedades principales 263
Sistema linfoide **161-202**
Sistema nervioso central **448-476** *see also* Cerebro; ; Médula espinal
efecto de las deficiencias nutricionales 465-466
enfermedades infecciosas 454
enfermedades metabólicas 465
enfermedades neurodegenerativas 461
enfermedades principales 448
enfermedades tóxicas 465
infecciones 453-454
malformaciones congénitas 451
respuesta a la lesión 448-449
toxoplasmosis 460
trastornos del desarrollo 450
trastornos en la anemia perniciosa 176
trastornos vasculares 452
traumatismos 451
tumores 469.
Sistema respiratorio, enfermedades y trastornos **203-224.**
intersticiales 214-218
obstructivas 205
pleurales 222
principales 203
restrictivas 205 , 214
Sistema urinario 301-328 *see also* Riñón; ; Riñón, enfermedades y trastornos
Sistemas genitales
femenino **339-364** *see also* Embarazo
anatomía 339
enfermedades principales 339

trastornos cervicales 342
trastornos ováricos 350
trastornos uterinos 345
trastornos vulvares y vaginales 341
masculino **329-338**
anatomía 329
enfermedades más importantes 329
infecciones 329 , 331
trastornos del desarrollo 329
tumores y otras enfermedades 331
Sjögren, síndrome 70
Sodio, retención
ascitis 40
edema 39
Somatostatinoma 297
Somatotropas 367
«Sopladores rosados», 207
Staphylococcus aureus, infecciones
absceso cerebral 72 , 456
diarrea 250 *t*
endocarditis 146
foliculitis 394
hidradenitis supurativa 395
impétigo 394
osteomielitis 417
Staphylococcus epidermidis, infecciones 146
Staphylococcus viridans, infecciones 146
Stevens-Johnson, síndrome 229 , 400
Streptococcus pneumoniae, infecciones 72 , 211 , 229 , 456
anemia drepanocítica 171
Streptococcus pyogenes, infecciones 228 , 309 , 395
Supuración, resultado de la inflamación 28

T

T, linfocitos 58
- características 58
- deficiencias 72
- neoplásicos 188

Tabaquismo
- aterosclerosis 123
- bronquitis crónica 208 , 209
- cáncer del cuello uterino 342
- cáncer esofágico 240
- cáncer pulmonar 84 , 218 , 219
- cáncer vesical 326
- concentraciones del antígeno carcinoembrionario 261
- enfisema 209
- osteoporosis 412

Tabes dorsal 455 , 455 *f*
Tabique interventricular, rotura por infarto miocárdico 142-143
Talasemia, megaloblástica 163 *f*
α-Talasemia 112 *t* , 171 , 173
β-Talasemia 112 *t* , 171-173
Talcosis 215
Talidomida, malformaciones congénitas 100
Taponamiento, cardíaco 154 , 221
Taquipnea, shock 56
Tatuaje con tinta 389 *f*
Tay-Sachs, enfermedad 114
Tecoma 355
Tejido
- congestivo, color 40-41
- conjuntivo, tumores 407 , 411
- de granulación 35-37
- hiperémico, color 40-41
- subcutáneo 387

Telangiectasia 71 , 85 , 86
- hemorrágica hereditaria 181

Telomerasa, cáncer 92
Teratocarcinoma 79
Teratógenos 99
Teratoma 79-80 , 354
- inmaduro 354

Testículo, cáncer/tumores 332
- clasificación 332-333
- intratubulares preinfiltrantes 332
- seminomas 332-333 , 333 *f*

tumores de células de los cordones sexuales 334-335
tumores de células germinales 87 , 332-334
ancianos 335
intratubulares preinfiltrantes 332
mixtos 334
no seminomatosos 332-334
Tiempo de hemorragia, prolongado 179-180 , 301
Tiempo de protrombina (TP) 180
prolongado 54
Tiempo parcial de tromboplastina activado (TPTa) 54 , 180
Timo, enfermedades 201-202
Timoma 96 , 201-202
Tiña 395
crural 395
del cuerpo 389 *f*
del pie 395
Tiroiditis 372-373
Hashimoto (autoinmunitaria) 372-373 , 375
linfocítica 373-374
subaguda (de Quervain/granulomatosa) 373
Tirosinemia 113
Tirotropas 367
Tiroxina, formación 370-371
TNM (tumor, ganglios, metástasis), sistema, clasificación tumoral 83
Tofo 431-432
Tolerancia, inmunológica 67
TORCH, complejo 98 , 101 , 451 , 458
Toxinas
lesión celular 7
neuropatía 475
Toxoplasmosis 101 , 451 , 460
Trabajadores del carbón, neumoconiosis 215
Tracto biliar, enfermedades 287
graves 263
Transcitosis, inflamación 20
Transferrina 176-177
Transfusión, reacciones 63
Transposición de las grandes arterias 156-157
Trastornos hematopoyéticos **161-202**
trastornos de los hematíes 161
trastornos de los leucocitos 164
trastornos hemorrágicos 161 , 179
trastornos más importantes 161
Trastornos hemodinámicos **38-57**
edema 38-40

embolia 50-54
hemorragia 41-43
hemostasia y trombosis 43-50
hiperemia y congestión 40-41
infarto 54-55
shock 55-57
Trastornos hemorrágicos 161 , 179
Trastornos mieloproliferativos, crónicos 197
Trasudados, diferencias con los exudados 20 , 20 *t* , 39 , 39 *t*
Traumatismo de parto 98
Trichomonas vaginalis, infecciones, vaginitis 340 , 340 *f*
Trichophyton, infecciones 395
Triglicéridos, acumulación celular 18
Trinucleótidos, repetición 107
Tripanosomiasis, sudamericana (enfermedadde Chagas) 151 , 237
Tripsina, pancreatitis 293
Trisomía 102
Trisomía 18 (síndrome de Edward) 103
Trisomía 21 (síndrome de Down) 98 , 102-106
Trombina 44-45 , 308
Tromboangitis obliterante 133
Trombocitopenia 181 , 184
cirrosis 271
hemopericardio 154
hemorragia 181
inducida por heparina 47
tiempo de coagulación prolongado 179-180
Trombocitosis, esencial 198 , 200
Tromboembolia 50 , 123
oclusión de arterias cerebrales 453
séptica 51 , 55
Tromboflebitis
bacteriana 129-131
migratoria 50 , 96
Tromboplastina 48 , 123 , 183
Trombosis 46-48
ateroma 122
auricular, infarto miocárdico 142-143
cambios del flujo sanguíneo 46
cambios hemodinámicos 46-47
características en la autopsia 48
complicaciones 50
coronaria 143
definición 46
en el tubo de ensayo 48

etiología, mnemónico THROMBI 48
evolución 49-50 , 49 *f*
factores predisponentes 43
lesión de las células endoteliales 46
mecanismos inmunitarios 47
morfología 48-49
mural 48
mural, infarto miocárdico 142-143
oclusión de arterias cerebrales 453
oclusiva 49
proteínas de la coagulación 44 , 47
relación con la hemostasia 43
síndrome de anticuerpos antifosfolípido 68
valvular 146
venosa 47
venosa profunda (flebotrombosis) 47
ventricular, infarto miocárdico 142-143
Tronco arterioso común 156-157
Tropheryma whippelii 253
Trousseau, síndrome 96
Trypanosoma cruzi 150 , 237
Tuberculina, reacción 65
Tuberculosis 65 , 101
insuficiencia suprarrenal 383
meningitis 454 , 456 *t*
miliar 213-214
neumotórax 223
primaria 213 , 213 *f*
secundaria 213
Tubo neural, defectos 100
disrafismo 99-100
Tumores
astrocitarios 470-471
benignos 76-78
diagnóstico diferencial con los tumores malignos 80 , 81 , 81 *t*
broncogénicos 218-219.
cabeza y cuello 225
cardíacos 155
clasificación 77
clínica 77
diferencias con la clasificación tumoral 82
histológica-histogenética 77-79 , 468 , 469 *t*
sistema de Duke 83
sistema TNM 83
de células acinares 295

de células azules y pequeñas 324-325 , 424
de células de la granulosa 355
de células de los cordones sexuales, testiculares 334-335
de células hiliares 355
definición 76
digestivo del estroma (GIST) 245 , 247
efectos adversos
locales 95
sistémicos 95
embolia 50
endocrinos, pancreáticos 296
epiteliales 79 , 411
epónimos 80
factor de riesgo para la trombosis 48
filodes 359
frecuentes 84
glandulares 411
glómicos familiares 117
grado bajo/intermedio de malignidad 77
heterogeneidad 87
infiltrantes, diagnóstico diferencial con los metastásicos 81
infratentoriales 469
inmunovigilancia 94
intestinales 247
malignos 76-77 , 80
diagnóstico diferencial con los tumores benignos 80-81 , 81 *t*
división celular 87
metástasis 82
mieloides 197
mixtos 79
monoclonales 87
müllerianos 79
mixtos malignos 350
musculares 447
neuroectodérmico primitivo (TNEP) 86
neuroendocrinos, polipéptidos segregados 250
óseos 418-420
pardos, hiperparatiroidismo 379 , 414
renales 322
respuesta del huésped 93 , 94
secretores de hormona del crecimiento 368
sistema genital femenino 339
supratentoriales 469
vasculares 135
Tumores de células germinales 411

ováricos 352 , 352 *f* , 354
testiculares 87 , 332
adultos 335
criptorquidia 329
intratubulares preinfiltrantes 332
mixtos 334
no seminomatosos 332-334
Turcot, síndrome 259
Turner, síndrome (monosomía X) 102-106 , 241

U

Ulceración, definición 32-33
Úlceras
    artrosis 426
    ateroma 122
    cáncer vesical 327
    cutáneas 387 , 390 *f* , 391
    definición 32-33
    duodenales 245 *f*
    estasis 41
    peneanas 331
    pépticas 243 , 244 , 244 *f* , 245 , 297
Unidades motoras neuromusculares 434
Unión neuromuscular, enfermedades 446
Uremia 408
    anemia 179
    características clínicas 302
    hallazgos analíticos 301
Urolitiasis (cálculos renales) 322
Uropatía, obstructiva 321
Uropatógenos
    epididimoorquitis 331
    gramnegativos 319
Urticaria 389 *f* , 396
    pigmentosa 389 *f*
Útero, trastornos 345
    cáncer/tumores 74 , 346
        adenocarcinoma 347 , 348 *f*
        cáncer endometrial 347-349
        leiomioma 349-350 , 349 *f* , 350 *f*
    hemorragia disfuncional 345

V

Vacuolas
fagocitarias 24
hipóxicas 8 , 8 *f* , 10
Vagina, cáncer 342 , 351 *t*
Vaginitis 340
Vainas nerviosas, tumores 472
periféricas 476
Válvula aórtica
calcificación 150
endocarditis 148
estenosis 146 , 150
bicúspide 156
insuficiencia 146
Válvula mitral
depósito de inmunocomplejos 69
endocarditis 148
estenosis 145-146
insuficiencia 146
prolapso («válvula mitral flácida») 156
Válvula pulmonar, endocarditis 148
Válvula tricúspide
atresia 156-157
endocarditis 148
Válvulas cardíacas, prótesis, endocarditis 146 , 149
Válvulas cardíacas, sustitución *see also* Válvulas cardíacas, prótesis
complicaciones 149
Valvulopatías 137-138 , 144
Varicela 393
Varices 133-134
diagnóstico diferencial con los aneurismas 135
esofágicas 240
Varicocele 135 , 331
Vasculitis 121 , 129
definición 129
enfermedades infecciosas 129-131
fúngica 129-131
hepatitis C 275
hipersensibilidad 131 , 180 , 396
mediada por mecanismos inmunológicos 131
rechazo de trasplante 66
Vasoconstricción 28
Vasodilatación 28
Vasoespasmo, drogadicción mediante inyección 467

Vasos, enfermedades/trastornos
consecuencias 121
edad 121
sistema nervioso central 452
Vasos, permeabilidad 20-21 , 21 *f* , 28 , 39
Vasos, tumores 121 , 135
Vasos linfáticos, obstrucción 251
Vasos sanguíneos *see also* Enfermedades cardiovasculares; ; Trastornos hemodinámicos;
depósito inmunocomplejos 315
endotelio 43
pared, alteraciones, hemorragia 181
permeabilidad en la inflamación 20-21 , 21 *f* , 28
Vegetaciones, valvulares 48
Vejiga
anomalías congénitas 325
cáncer/tumores 86 , 325-327
carcinoma de células transicionales 325-327 , 327 *f* , 328
patología 325
urinaria *see* Vejiga
Velocidad de sedimentación eritrocitaria (VSE), inflamación 31-32
Venas pulmonares, retorno anómalo completo 156-157
Venas varicosas 41 , 47 , 121 , 135
Ventrículo izquierdo, rotura por infarto miocárdico 142-143
Verrugas 393 , 394
genitales 335 , 341
plana 393
plantar 394 *f*
vulgar 394 *f*
Vértebras, condrosarcoma 422 *f*
Vesícula biliar, carcinoma 86 , 289
Vesícula biliar, porcelana 288
Vesículas 387 , 389 *f* , 391
herpéticas 393 *f*
Vías urinarias, infecciones 303-304 , 325 , 336
cálculos renales 322
nefropatía IgA 314
Vibrio cholerae, diarrea 250 *t*
Vigilancia inmunitaria, contra los tumores 94
Virchow, nódulos 247
Virchow, Rudolf 46
Virchow, tríada 43 , 46
Virus.
apoptosis 15
carcinogenicidad 89

de la parotiditis, orquitis 331
de leucemia T humana-1 (VTLH-1) 195
del papiloma humano 85 , 335 , 339 , 341-343 , 393-394 , 394 *f*
carcinogenicidad 89
enteropatógenos, diarrea 250
herpes, infecciones 101 , 451
herpes simple, infecciones 389 *f* , 457
cutáneas 393
esofagitis 239
orales 227
herpes simple tipo 2, infecciones 342
hombres 331
mujeres 339-340
herpes tipo 8, carcinogenicidad 89
herpes zóster, infecciones 389 *f* , 475
infecciones.
cutáneas 393-394
esofagitis 239
hallazgos microscópicos 457
hepáticas 271
miocarditis 150-151
miositis 445
varicela-zóster, infecciones 101 , 393 , 451
Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), infección 73 , 101
complicaciones
complicaciones renales 313-314
efectos sobre el sistema nervioso central 459
glomerulonefritis 309
insuficiencia suprarrenal 383
malformaciones del sistema nervioso central 451
nefropatía 314
polineuropatía 475
secuelas neurológicas 74
tumores 74
transmisión 73
Vitamina A, deficiencia 251 *t*
Vitamina B, complejo, deficiencias, efectos sobre el cerebro 465
Vitamina B_1, deficiencia 465-466
Vitamina B_2, deficiencia 229
Vitamina B_6, deficiencia 465
Vitamina B_{12}, deficiencia 174-175 , 229 , 251 *t* , 466 , 466 *f* , 474
anemia megaloblástica 176
Vitamina C, deficiencia 229
Vitamina D, deficiencia 251 *t* , 413
Vitamina D, enfermedades óseas metabólicas 415 *t*

Vitamina K, deficiencia 180 , 182-183 , 251 *t*
Vitamina K, función en la carboxilación de los factores de la coagulación 45
Vitíligo 389 *f* , 408
vulvar 341
Volumen corpuscular medio (VCM) 164
Vólvulo 247 , 248 , 248 *f* , 249
Vómitos 235
Vulva, cáncer 351 *t*
Vulva, carcinoma 342
Vulva, enfermedades 341

W

Warfarina, tiempo de protrombina prolongado 180
Waterhouse-Friderichsen, síndrome 54 , 184 , 384
Wegener, granulomatosis 133 , 311
Weibel-Palade, gránulos 44
Wernicke-Korsakoff, síndrome 465-467
Whipple, enfermedad 253
Wilms, tumor 80 , 82 , 86 , 322-325
Wilson, enfermedad 281-282 , 467-468
Wiskott-Aldrich, síndrome 85

X

X, cromosoma 104-105
Xantoma tendinoso 389 *f*
Xerodermia pigmentosa 86 , 103

Y

Y, cromosoma 104
Yodo, deficiencia, factor de riesgo del cáncer tiroideo 375-376
Yodo, radiactivo, captación del adenoma tiroideo 375

Z

Zahn, líneas 48
Zollinger-Ellison, síndrome 297

Índice

Table of Contents	2
Front Matter	3
Copyright	4
Dedicatoria	6
Colaboradores	7
Prefacio	8
Los 100 Secretos Principales	10
Capítulo 1. Patología Celular	16
Capítulo 2. Inflamación y Reparación	81
Capítulo 3. Trastornos Hemodinámicos	173
Capítulo 4. Inmunopatología	287
Capítulo 5. Neoplasia	365
Capítulo 6. Enfermedades GenéticasY Del Desarrollo	471
Capítulo 7. Los Vasos Sanguíneos	563
Capítulo 8. El Corazón	632
Capítulo 9. Los Sistemas Hematopoyético y Linfoide	741
Capítulo 10. El Aparato Respiratorio	926
Capítulo 11. Cabeza y Cuello	1020
Capítulo 12. El Aparato Digestivo	1062
Capítulo 13. Sistema Hepatobiliar	1179
Capítulo 14. El Páncreas	1314
Capítulo 15. Riñones y Sistema Urinario	1371
Capítulo 16. Sistema Genital Masculino	1491
Capítulo 17. Tracto Genital Femenino y Mama	1543
Capítulo 18. Sistema Endocrino	1670
Capítulo 19. La Piel	1788
Capítulo 20. Huesos y Articulaciones	1881
Capítulo 21. Sistema Musculoesquelético	2002
Capítulo 22. Sistema Nervioso Central	2052
Índice Alfabético	2170